

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE

N°

401

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Pierre J-C. DUPUY

Né le 22 Avril 1936 à Beauvais (Oise)

Présentée et soutenue publiquement le :

BIOPSIE DE LA MUQUEUSE JEJUNALE
ÉTAT NORMAL ET ATROPHIE VILLOSITAIRE
CORRELATIONS AVEC L'ABSORPTION NORMALE
ET PATHOLOGIQUE

Président : Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Pierre J-C. DUPUY

Né le 22 Avril 1936 à Beauvais (Oise)

Présentée et soutenue publiquement le :

BIOPSIE DE LA MUQUEUSE JEJUNALE
ÉTAT NORMAL ET ATROPHIE VILLOSITAIRE
CORRELATIONS AVEC L'ABSORPTION NORMALE
ET PATHOLOGIQUE

Président : Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1904

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR M. LÉON DUBOIS

PAR

Thèse de 1904

N° 12 15 Juin 1904 à Paris (1904)



PROFESSEUR DE LA CHAIRE GÉNÉRALE
D'ANATOMIE ET D'HISTOIRE NATURELLE
CORRELATIVE AVEC L'ANATOMIE GÉNÉRALE
ET PATHOLOGIQUE

Thèse de 1904 - N° 12 - 15 Juin 1904 à Paris (1904)

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Gaillard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solai (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
.....	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
.....	POLONOVSKI (J.)
.....	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
.....	DOGNON (A.)
.....	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
.....	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
.....	KUSS (R.)
.....	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
.....	BRICAIRE (H.)
.....	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
.....	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
.....	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiolelogie médicale	DESGREZ (H.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549932_0026

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...
b) Professeurs à titre personnel :	
Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.) SCHERRER (J.) KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.) FISCHGOLD (H.)
Physique médicale	
Radiologie médicale	

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — — (Bouicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales.	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Elcâtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

MM.

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Entants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARGIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
— — — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Lacaze)	THIEFFRY (S.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	GOSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	LEMAIRE (A.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	JUDET (R.)
— — — (Necker)	ABOULKER (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
Sémiologie médicale (A. Chantlin)	LAPLANE (R.)
— — — (Lariboisière)	DOMART (A.)
— — — (Pitié)	BOUVRAIN (Y.)
— — — (Rothschild)	RAMBERT (P.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (E.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE DEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phthisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	COUYDOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	RDSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	OERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREVIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HANN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ MMes DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), MMes DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ATTENTION

Ne pas omettre, dans chaque exemplaire de thèse, l'impression, après les conclusions, du permis d'imprimer. Le dépôt des 105 exemplaires (formats in-8° imprimé ou in-4° dactylographié) est effectué à la Bibliothèque qui en délivre reçu autorisant la consignation pour l'examen.

Les thèses, exceptionnellement dactylographiées en 6 exemplaires (dépôt provisoire sous réserve de l'impression ultérieure avant remise du diplôme de doctorat) ou en 105 exemplaires (dépôt définitif), doivent être de format in-4°, agrafées, paginées, recouvertes d'une chemise et comporter la même présentation. (Circulaires ministérielles du 5-1-1943 et du 23-7-1952).

Les exemplaires non conformes ne sont pas admis au dépôt.

A MA MERE

A MON PERE

à qui je dois tout

A MA FEMME

A la mémoire du docteur Pierre DUPUY
et du docteur Jacques FABIGNON

mes grand-pères

Au docteur Louis COIN

A Madame Louis COIN

mes beaux-parents qui m'ont tant
aidé dans la réalisation de cette
thèse.

Au docteur Jacques FABIGNON

Au docteur Jean-Baptiste COIN

Au docteur Annick COIN

A toute ma famille

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY

Qui nous a fait l'honneur de nous
confier ce travail, et d'accepter la
présidence de cette Thèse.

En témoignage de notre sincère
attachement et de notre profonde
reconnaissance pour l'enseignement qu'il
nous a dispensé.

A notre Maître le docteur Cl. BETOURNE

Qui nous a fait l'honneur et la joie
de nous accepter dans son service.

Avec tout mon respect qu'il s'efforce
de tempérer par un dynamisme si empreint
de jeunesse.

A notre Maître le Professeur Agrégé J. CATINAT

En témoignage de notre gratitude
aussi affectueuse que respectueuse.

Sa paternelle sollicitude ne nous
a jamais fait défaut.

A notre Maître le Professeur R. FAUVERT

Qui a bien voulu nous faire
participer à la remarquable activité
de son service.

Avec toute notre reconnaissance.

A notre Maître le Professeur H. BRICAIRE

En témoignage d'admiration et de reconnaissance pour le merveilleux enseignement dont il nous a permis de bénéficier.

A notre Maître le Professeur P. CASTAIGNE

Qui nous a si amicalement initié
à la neurologie.

En témoignage de toute notre
gratitude.

A notre Maître le Professeur M. GAULTIER

Dont nous n'oublierons jamais la
gentillesse et la courtoisie.

En remerciement de tout ce qu'il
nous a appris.

A notre Maître le Professeur A. BUGE

Dont l'enseignement ironique et
sage nous laissera un impérissable
souvenir.

A notre Maître le Professeur F.P. MERKLEN

Qui nous a fait la confiance de
nous accepter dans son service au début
de notre internat.

Nous lui devons toutes nos connais-
sances en dermatologie.

A notre Maître le Professeur Agrégé F. PLAS

En témoignage de notre affectueuse
déférence et en reconnaissance de ses
nombreux bienfaits.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

EXTERNAT

- 1958 Le Professeur J.L. LORTAT JACOB
1959 Le Professeur Ag. J. CATINAT
Le Professeur P. CASTAIGNE
1960 Le Professeur L. de GENNES
Le Professeur J. BERNARD

INTERNAT

- 1962 Le Professeur F.P. MERKLEN
1964 Le docteur M. MAGDELAINE IN Memoriam
Le docteur C. BETOURNE
1965 Le Professeur Ag. J. CATINAT
Le Professeur Ch. DEBRAY
1966 Le Professeur M. GAULTIER
Le Professeur P. CASTAIGNE
1967 Le Professeur R. FAUVERT
Le Professeur H. BRICAIRE

Au docteur M. CERF

qui nous a amicalement et efficacement aidé
tout au long de l'élaboration de cette Thèse.

Au docteur Claudie MARCHE

dont les travaux ont été pour nous une source
incomparable de renseignements anatomo-
pathologiques.

Ce travail est aussi le leur

~
A mes Conférenciers

Au Professeur Agrégé J. PAOLAGGI

Aux docteurs C. BARRE

J. MOREAUX

J. REYNIER

J.L. CORBIN

Au Professeur Agrégé J.N. MAILLARD.

Au docteur C.A. RICHARD

Au docteur J. JOLY

Au docteur J.P. HARDOUIN

Au docteur J. VALLIN

A mes collègues d'Internat

A mes amis T. DENTAN
 D. DUPREY

et ceux de la S.C.P.

M. BOUTEILLE
P. CHALCHAT
Ph. DRUET
P. de LAG AUSIE
M. MARTINEZ
Ch. OLIVIER
D. SICARD

Contrairement à la littérature anglo-saxonne dans laquelle depuis une dizaine d'années on trouve de nombreux articles consacrés à la structure normale et pathologique de l'intestin grêle, il n'existe en France que des travaux dispersés sur ce sujet: (Absorption des lipides, M. CERF, Ch. DEBRAY, BERTIN et Cl. MARCHE - Congrès mondial de Gastro-entérologie Tokyo 1966 - Intolérance au Lactose, REY et JOS dans *Pediatric Researches*. Stock martial des villosités duodéno-jéjunales. Théorie de la régulation de l'absorption martiale, D. CATTAN, Cl. MARCHE, Ch. DEBRAY, J.P. JORI dans la *Nouvelle Revue française d'Hématologie*. La Biopsie du grêle dans les syndromes de malabsorption et les diarrhées chroniques de l'adulte, A. VACHON, P. PALIARD, M. ABRY et J. BARTHE dans les *Archives françaises des Maladies de l'Appareil digestif*. Etude clinique et biologique de l'atrophie diffuse, DHUMEAUX, ERLINGER, RAMBAUD et J.J. BERNIER, Etude anatomo-pathologique de sept cas d'atrophie, Mme C. BOGNEL et J.J. BERNIER, Etude histo-enzymologique de trois cas d'atrophie, J.C. BOGNEL, C. BOGNEL et J.J. BERNIER. Ces trois dernières publications étant parues dans la Semaine des Hôpitaux de Décembre 1967),

Il nous a semblé intéressant de ce fait, de tenter de faire le point sur l'état actuel de nos connaissances dans le domaine de l'histo-physiologie de l'intestin grêle et sur certains aspects pathologiques.

Outre les données de la littérature, ce travail se réfère en particulier au matériel histologique et aux observations cliniques du Service de notre Maître Charles DEBRAY, à la clinique hydro-climatologique de l'Hôpital Bichat, où ont été pratiquées, depuis 1958, environ 600 séances de biopsies de l'intestin grêle, représentant sensiblement 2.000 prélèvements.

- H I S T O R I Q U E - -----

Si c'est en 1880 qu'est décrite la première affection du groupe nosologique des stéatorrhées par VAN DER BURG à Java sous le nom d'"indische Spruw" et par les médecins militaires français sous celui de "diarrhée de Cochinchine", c'est plus tard que l'apparence atrophique de l'intestin est pour la première fois évoquée sur le cadavre (par THIN en 1890, FABER en 1904, BENEKE en 1910).

Alors que la description clinique de la maladie coeliaque baptisée ainsi par S. GEE en 1888 était complétée par HERTER et en 1909 par HEUBNER qui insistaient sur l'absence de lésion intestinale évidente, l'existence de la lésion anatomopathologique de l'atrophie de la muqueuse au cours des sprues allait être au fil des années suspectée, retrouvée, infirmée, de nouveau retrouvée et enfin confirmée.

En 1913 JUSTI note des villosités épaisses, courtes et enflées contenant de nombreuses cellules inflammatoires à l'autopsie d'un malade atteint de sprue.

BAHR, qui de 1912 à 1914 étudie la sprue à Ceylan, examine le grêle au cours de sept autopsies et décrit dans cinq cas un raccourcissement et une fusion apparente des villosités. En 1928 MACKIE et FAIRLEY attirent de nouveau l'attention sur l'altération des villosités et décrivent l'infiltration de celles-ci par des cellules rondes, infiltration associée à une dégénérescence de l'épithélium de revêtement. Au vu de ces lésions ils admettent que la sprue répond à une cause proprement intestinale.

Quatre ans plus tard THAYSEN infirme cette hypothèse, considère les constatations antérieures comme des artéfacts post mortem et affirme que l'intestin grêle est normal dans la sprue.

Cette opinion est confirmée en 1936 par FAIRLEY et pendant une vingtaine d'années le concept d'intestin grêle normal dans la sprue sera généralement accepté malgré cependant différents travaux :

- en 1941 MANSON et BAHK affirment que les anomalies du grêle sont la base anatomopathologique de la sprue tropicale.

- en 1947 à Porto Rico, sur seize cas de sprue KOPPISCH trouve un raccourcissement, un aplatissement des villosités et une augmentation des cellules plasmocytaires dans le chorion. La même

.../...

année ADLESBERG et SHEIN signalent l'aplatissement et la tendance à la fusion des villosités. Les mêmes ADLESBERG et MINES affirment peu après que les modifications des villosités sont l'élément essentiel de la sprue et entraînent les troubles de l'absorption.

Il faut attendre 1951 pour avoir une description de muqueuse jéjunale prélevée chirurgicalement lors d'une sprue tropicale par MILANES. Cette biopsie a montré des plis de Kerkring courts et épais, des villosités raccourcies et épaissies, une infiltration plasmocytaire de l'épithélium et du chorion, un épaississement des plexus d'Auerbach et des lésions dégénératives dans les neurones. Cette observations, de même que celles de MAUSON, BAHR, ADLESBERG, SHEIN et MINES, fut malheureusement peu remarquée.

En 1954 PAULLEY pratique une nouvelle biopsie jéjunale chirurgicale lors d'une stéatorrhée idiopathique et retrouve l'épaississement, l'aspect en mosaïque et l'infiltration plasmocytaire et éosinophile.

Ces deux observations (MILANES et PAULLEY) viennent donc confirmer les constatations des vieux auteurs discrédités par THALSEN.

Ce furent ensuite BUTTERWORTH, PEREZ-SANTIAGO, DONIACH qui apportèrent de nouveaux faits concordants et enfin en 1956 Mme SHINER publia ses premiers résultats de biopsies per-orales de la muqueuse jéjunale. L'année suivante CROSAY soulignait l'intérêt de cette biopsie dans le diagnostic de la maladie coeliaque et de la sprue essentielle.

De nombreux auteurs ont depuis rapporté leur expérience. RUBIN en 1965 apporte une statistique de plus de mille biopsies.

- TECHNIQUE DE LA BIOPSIE -

La biopsie de muqueuse jéjunale n'est donc utilisée que depuis quelques années. Mais elle a apporté une série de renseignements d'une telle importance qu'elle est actuellement indispensable dans toutes les maladies diffuses du grêle, en particulier dans les malabsorptions. Méthode sans danger, elle ne nécessite qu'un matériel peu compliqué et peu onéreux. Mais elle demande beaucoup de patience au malade et au médecin car elle est longue.

Pour des raisons techniques, et malgré les perfectionnements apportés aux sondes biopsiques, la plupart des prélèvements portent sur le duodénum et les cinquante premiers centimètres du jéjunum, les biopsies iléales étant exceptionnelles. Il semble jusqu'à présent que cela ne soit pas un grand inconvénient car, sauf pour la vit B₁₂ et les sels biliaires, c'est dans le grêle supérieur que se fait la plus grande partie du travail de digestion et d'absorption.

L'appareillage de biopsie de muqueuse jéjunale (B.M.J.) doit satisfaire à divers critères :

- il doit être facile à avaler, donc de petit volume,
- il doit être souple pour pouvoir franchir les courbures parfois très serrées du duodénum et de l'angle de Treitz,
- il doit être simple mécaniquement.
- Le prélèvement doit être de dimensions suffisantes, ni trop profond, ni trop large, pour ne pas entraîner d'accidents hémorragiques ou perforatifs.
- La fixation doit être immédiate pour éviter les phénomènes d'autolyse.
- Le prélèvement doit pouvoir être multiple. En effet, les lésions du grêle ne sont pas toujours homogènes, et d'autre part l'étude de l'absorption de certaines substances nécessite des prélèvements échelonnés dans le temps.

De tous ces impératifs, le plus difficile a été d'obtenir des biopsies à la fois successives et de recueil immédiat sans qu'on ait besoin d'enlever la sonde et de la remettre.

Le principe du prélèvement est le même pour tous les appareils, c'est celui de l'aspiration-section. L'aspiration est obtenue soit avec une seringue, soit avec un moteur électrique, soit - c'est ce que nous préférons - avec une trompe à eau dont on peut mesurer la dépression.

Elle permet d'attirer dans le guichet de la tête biopsique un petit fragment de la muqueuse ; c'est le premier temps. Dans un deuxième temps, on sectionne la muqueuse ainsi herniée. La force nécessaire à la section est constituée par un câble, par un ressort, ou par la pression hydraulique.

Nous ne ferons que citer les sondes à section par câble métallique, (dérivées de la sonde à biopsie de muqueuse gastrique) les sondes à section par ressort, pour insister sur celle que nous employons : la sonde à section hydraulique. Ce procédé proposé et utilisé en premier par Ch. DEBRAY et M. CERF, a été amélioré par l'adjonction d'un court-circuit. On peut avec cette sonde recueillir immédiatement le fragment prélevé, contrôler la qualité de la biopsie, et mettre en place dans le fixateur et d'autre part faire des prélèvements successifs dans des endroits différents, et à des temps différents, tout en laissant la sonde en place.

Le principe du fonctionnement est le suivant : Le liquide sous pression, dans un premier temps, sectionne progressivement le fragment muqueux. Dans un deuxième temps, ce liquide ramène à l'extérieur la biopsie. Pour ce faire, à la fin de la section, une fenêtre se démasque, qui fait communiquer le système de pression et le système d'aspiration. Ce court-circuit, caractéristique de ce type d'appareil permet au liquide du système hydraulique de balayer la biopsie vers l'extérieur. Un système de ressort ramène ensuite tout au stade initial.

1°/ - Description de la sonde de Ch. DEBRAY -

La capsule biopsique est un cylindre de 11 mm de long sur 9 mm de diamètre extérieur. Sa partie inférieure arrondie se dévisse. Son diamètre interne est de 8 mm. Elle contient le piston qui est solidaire du couteau biopsique. Vers le haut elle porte deux prolongements. L'un, le plus court a 4,5 mm de haut sur 3 mm de diamètre extérieur et 2,5 mm de diamètre intérieur. Il se visse hermétiquement grâce à un joint de plastique, sur un orifice de la capsule. C'est par cet embout que passera la pression hydraulique. L'autre, solidaire de la capsule est la chambre biopsique. Très petite, elle a la forme d'un cylindre de 8 mm de long, de 4 mm de diamètre extérieur et de 3 mm de diamètre intérieur. Elle porte un orifice ovalaire qui est de niveau avec le bord latéral de la capsule ; c'est le guichet biopsique dont l'orifice ovalaire, à grand axe longitudinal a 3 mm de long sur 2 mm de large. Ses bords sont taillés en biseau. Sur sa partie libre se branche le canal d'aspiration. C'est par là que filera vers l'extérieur le fragment biopsique.

Dans la capsule se meut le piston de 8 mm de diamètre ; sa tranche de 2 mm porte une minime gorge où est logé un joint circulaire en matière plastique analogue au segment des cylindres

des moteurs automobiles et destiné, comme eux, à obtenir une parfaite étanchéité entre le piston et la capsule.

Au-dessous du piston, dans la partie distale de la capsule, est logé un petit ressort de rappel à six spires, qui, en position de repos, refoule le piston vers le haut.

De l'autre côté du piston, sur la face supérieure s'exerce la pression hydraulique qui va peser sur toute la surface de ce piston, sauf là où se fixe le cylindre-couteau. Celui-ci, qui se loge dans la chambre biopsique décrite plus haut, est solidaire du piston. Il a la forme d'un cylindre de 3 mm de diamètre extérieur et de 2 mm de diamètre intérieur. A sa partie moyenne, il est largement ouvert sur les trois quarts de sa circonférence. La partie supérieure, proximale de cet orifice est tranchante ; c'est le couteau dont la forme triangulaire facilite la section de muqueuse comme le ferait une guillotine. C'est par la large ouverture de ce cylindre couteau que se fera le court-circuit.

La longueur totale de la capsule au niveau de la chambre biopsique est de 19 mm (11 pour la capsule, 8 pour la chambre biopsique). Son diamètre maximum, au niveau de la capsule est de 9 mm. L'appareil a donc été miniaturisé au maximum.

Sur la partie inférieure de la capsule est fixé un petit ballonnet de caoutchouc rempli de mercure, mais incomplètement, de manière à le rendre plus souple, plus déformable. Le poids total de l'ensemble (partie métallique et mercure) est de 20 g. environ. Cette augmentation de poids due au mercure, la présence du ballonnet qui excite le péristaltisme, facilitent le transit et en particulier le passage pyloro-duodéal.

Le corps de la sonde est formé de 2 tubes de polyéthylène de 2 cm. de long, très souples, très résistants à la pression et à l'action des sucs digestifs, demi transparents (la présence de sang est facilement décelable). Leur diamètre est de 3,6 mm à l'extérieur et de 1,3 mm à l'intérieur. Ces tubes ont été laissés indépendants l'un de l'autre pour que la souplesse maximale soit conservée.

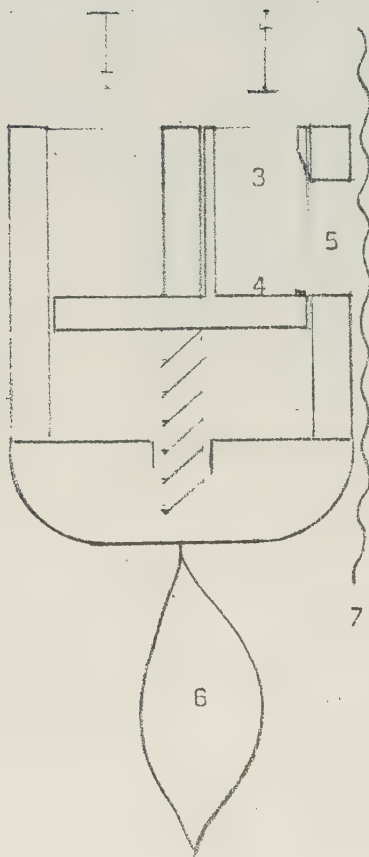
A leur partie distale, les 2 tuyaux sont solidement fixés, grâce à une gorge et à quelques spires de fil, aux deux embouts de la capsule biopsique, l'un pour l'aspiration, l'autre pour la pression.

Vers le haut, le tuyau d'aspiration aboutit, par l'intermédiaire d'un flacon relais (où se collecteront les biopsies) à une banale trompe à eau. Ce tube porte, branché en dérivation, un manomètre permettant de mesurer le degré de dépression. Enfin, le tube qui transmet la pression se fixe solidement grâce à un écrou métallique à l'embout d'une pompe à levier.

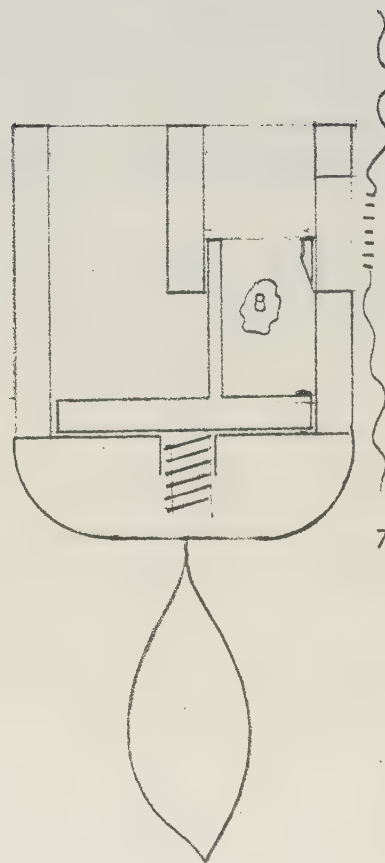
- SCHEMA de la SONDE (1) -

2

1



Position 1.



Position 2.

- 1. - Aspiration
- 2. - Pression
- 3. - Couteau
- 4. - Cylindre mobile

- 5. - Fenêtre
- 6. - Ballonnet rempli de mercure
- 7. - Muqueuse
- 8. - Fragment prélevé

(1) - grossie cinq fois.

Celle-ci solidement fixée par des vis à une table comporte une cuve cylindrique métallique de 10 ml. où se meut un piston. Celui-ci, également métallique, est poussé vers le bas par un pas de vis que manoeuvre un gros levier. La démultiplication obtenue par le levier et le pas de vis permet d'obtenir une pression suffisante sur le piston de la capsule pour sectionner le fragment biopsique. En poussant le levier de l'autre côté, on remplit avec du sérum physiologique la cuve de la pompe qui fonctionne ainsi comme une pompe aspirante et foulante.

2°/ - Fonctionnement de l'appareil -

Il comporte six temps :

- 1.- Repos : le piston est refoulé par le ressort, la fenêtre biopsique est ouverte.
- 2.- Aspiration : on crée une dépression dans la tubulure de la chambre biopsique. Une hernie muqueuse est créée.
- 3.- Section : La pression hydraulique exercée grâce à la pompe, appuie sur le piston de la capsule. Celui-ci entraîne le couteau et assure la section.
- 4.- Court-circuit : Le piston et le cylindre-couteau continuant leur course, les 2 chambres d'aspiration et de pression communiquent par l'orifice du cylindre-couteau. Leur court-circuit est ainsi établi et le liquide du tube de pression chasse le fragment biopsique préalablement sectionné. Pendant tout ce temps la fenêtre biopsique est fermée.
- 5.- Recueil de la biopsie : La biopsie est entraînée dans le flacon branché en série sur le tuyau d'aspiration et destiné à la recevoir.
- 6.- Retour au stade de repos : En lâchant le levier, la pression tombe dans la chambre supérieure de la capsule et le ressort refoule alors ^{vers} le haut le piston et le cylindre-couteau dégageant ainsi la fenêtre biopsique. La sonde est prête à réfonctionner.

En fait, les 3°, 4° et 5° temps que nous avons séparés pour mieux faire comprendre le mécanisme, ne durent que quelques secondes. La création de l'hyperpression, la section de la biopsie, l'apparition du court-circuit et l'arrivée de la biopsie dans le flacon ne durent que quelques instants.

.../...

3°/ - Technique proprement dite de la B.M.J. -

Avant de tenter une biopsie, qui demande toujours beaucoup de temps (une matinée entière souvent) il faut s'assurer soi-même du bon état de fonctionnement de l'appareil. Il faut vérifier :

- l'état de la capsule biopsique,
- l'état des tubulures et en particulier de leur zone de raccordement aux divers embouts,
- l'état de la trompe à eau
- l'absence de fuite le long du circuit d'aspiration et en particulier au niveau du flacon intermédiaire,
- le bon fonctionnement de la pompe aspirante et foulante,
- au moment de l'établissement de la pression, le couteau biopsique s'abaisse : il doit fermer le guichet biopsique,
- enfin en maintenant la pression, le sérum physiologique doit arriver dans le tuyau d'aspiration, ce qui indique le bon fonctionnement du court-circuit.

Le contrôle radioscopique est indispensable. Il faut donc disposer d'un bon appareil proche si possible de la pièce où se fera la B.M.J. Le siège de la tête métallique et du ballonnet de mercure permet en général de localiser le siège de la sonde. Les tubulures sont d'ailleurs souvent visibles. En cas de besoin il est toujours possible d'opacifier un des tuyaux avec de la diodone par exemple.

Le sujet est à jeun depuis 12 heures au moins. On a vérifié son taux de prothrombine. Il est bon d'avoir des clichés gastro-duodénaux ne serait-ce que pour éliminer une lésion pouvant saigner (ulcère, varices) ou pour connaître des causes de difficultés (estomac en cascade, sténose organique ou spasmodique du pylore).

La prémédication n'est en général pas nécessaire. Une simple anesthésie pharyngée à la tétracaine à 1 % suffit le plus souvent.

Le transit pharyngo-oesophagien se fait facilement. Le passage de l'oesophage est aidé par les mouvements de déglutition. On évitera que le malade ne porte la tête en arrière, position qui facilite les fausses routes vers les voies aériennes. La sonde sera passée en position assise. Il est préférable que ce temps pharyngo-oesophagien se fasse sous radioscopie. Avec notre sonde à double tubulure, il faudra s'assurer que les deux tubes sont avalés bien ensemble. En effet si l'un des deux tubes est plus court, il risque de faire corde et de gêner la progression de la capsule.

Au niveau de l'estomac, avec la sonde hydraulique dont le corps est souple, les morphologies comme l'estomac en cascade ne constituent pas un obstacle infranchissable. En mettant le

malade debout, en lui faisant faire de grands mouvements respiratoires, en le faisant marcher, en lui demandant de se pencher en avant ou même de se mettre en procubitus, la sonde descend dans le bas-fond. Le malade est alors mis en décubitus latéral droit (comme pour les tubages duodénaux) ou en procubitus, le côté gauche un peu soulevé.

La durée du passage gastrique est très variable : quelques dizaines de minutes à plusieurs heures. Le malade avalera la sonde très lentement pour éviter qu'elle ne s'enroule dans l'estomac où elle risque de faire des noeuds du fait de sa souplesse. Des repères sont marqués sur la sonde pour permettre une localisation approximative. Mais le seul contrôle valable est l'examen radioscopique que l'on fera à intervalles réguliers. Lui seul peut préciser la position exacte de la sonde. On ne confondra pas une sonde recourbée dans l'estomac et non en place avec le trajet harmonieux de la sonde qui décrit l'anneau duodénal. Les examens en oblique ou de profil sont importants.

Pour accélérer le transit, on palpera la paroi, en demandant au malade de changer de position, de respirer profondément. On pourra faire, lorsque la sonde arrive près du pylore, une injection intramusculaire ou intraveineuse de métoclopramide. Avec ces procédés la durée du tubage proprement dit peut passer de 2 à 3 heures à 30 ou 45 minutes. Le temps habituel de la mise en place de la sonde est en moyenne de 1 heure à 1 heure 30. Cependant des délais de 3 heures ne sont pas exceptionnels.

Une fois le pylore franchi, on modifie la position du sujet : il passe en décubitus dorsal puis en décubitus latéral gauche pour faire progresser la capsule vers l'angle de Treitz et au delà. En fait dans nombre de cas l'angle duodéno-jéjunale n'est pas franchi.

Il est probable qu'avec un temps d'attente plus long, le nombre de biopsies muqueuses réellement jéjunales serait plus grand, mais comme il ne paraît pas qu'il y ait une grande différence entre la biopsie de la fin du duodénum et celle du jéjunum initial, on se contente souvent de biopsie de muqueuse duodénale.

Une fois la sonde en place, après avoir prélevé un peu de liquide intestinal (pour recherche du pH, de parasites éventuels, l'examen bactériologique n'ayant qu'une valeur d'orientation avec la sonde non stérilisable par la chaleur) on met en route l'aspiration. Il est préférable de mesurer la pression avec un manomètre et de ne pas dépasser une dépression de 100 mm de mercure (1.300 mm d'eau). Il est bon d'attendre que la succion de la muqueuse soit correcte. Souvent d'ailleurs, au moment où la muqueuse s'accrole au guichet biopsique, le bruit de la trompe à eau se modifie.

Pour la section, il faut manoeuvrer le levier pour établir l'hyperpression. Cette manoeuvre doit être lente et progressive pour donner le temps au piston solidaire du couteau de se mobiliser

et pour éviter de désinsérer les tuyaux. Au moment où se forme le court-circuit, la main qui appuie sur le levier sent une diminution de résistance, et en même temps le sérum physiologique apparaît dans le tuyau d'aspiration ; si la biopsie est réussie, le fragment prélevé apparaît dans le flacon de recueil. Au cours de ces manoeuvres, le malade ressent parfois une sensation de froid abdominal due au passage du liquide dans les tubulures et à de petites fuites à travers le guichet biopsique pourtant fermé. Mais il n'y a pas de douleur. L'apparition d'une douleur vraie serait une indication à arrêter la pression et à déplacer la sonde avant de faire un nouvel essai. Dès que le fragment biopsique est arrivé dans le flacon, on arrête la trompe à eau pour que l'aspiration ne se prolonge pas sur une zone cruentée. On constate habituellement un peu de liquide teinté de sang accompagnant la biopsie. Au bout de quelques instants on change le malade de position, on déplace un peu la sonde de manière à ce que les prélèvements ultérieurs ne soient pas trop rapprochés dans l'espace.

La biopsie prélevée avec précaution dans le flacon de recueil, est ensuite placée dans une cuve contenant du sérum physiologique, et examinée à la loupe binoculaire. Ce contrôle est essentiel pour vérifier la qualité du prélèvement et l'état des villosités qui sont parfaitement visibles. Cet examen doit pourtant être court. Plus vite le fragment sera mis dans le fixateur, mieux cela vaudra pour l'histologiste.

Les divers prélèvements sont faits à des niveaux un peu différents, dans certains cas après avoir injecté un aliment, par exemple des graisses, en utilisant le tuyau d'aspiration, ce qui est très facile. Les biopsies sont faites au bout d'un temps varié (de quelques minutes à une heure au plus) sans qu'on ait besoin de retirer la sonde. Nous dépassons rarement dix prélèvements par malade.

Les biopsies terminées, on retire la sonde. Cette extraction doit se faire lentement, d'autant plus que la tête biopsique est allée loin dans le grêle. Le malade fera de grands mouvements respiratoires, la traction sera douce. Si la sonde paraît bloquée, on relâche la pression et on attend quelques instants avant de recommencer. Souvent cet arrêt est dû au rétrécissement musculaire pylorique ; il cède à une traction douce et, sous l'écran radioscopique, on voit alors la capsule gastrique libérée traverser rapidement l'antrum et gagner le corps gastrique.

Une fois la sonde extraite, on la nettoie à l'eau et au savon, puis à l'alcool. On passe de l'eau et de l'alcool dans les tubulures. La sonde est ensuite mise à sécher, suspendue verticalement, l'extrémité biopsique étant en haut. La stérilisation est impossible au four Pasteur, les tuyaux en matière plastique ne supportant pas les hautes températures. Une stérilisation au moins externe peut être obtenue en mettant la sonde sèche dans une boîte étanche contenant du trioxyméthylène.

.../...

La B.M.J. est un examen ambulatoire. Il est bon cependant, surtout s'il y a eu un peu de sang dans le liquide accompagnant la biopsie, si les prélèvements ont été nombreux, ou si le sujet est fatigué, de garder le patient sous surveillance pendant 1 ou 2 heures.

4°/ - Les échecs -

Leur nombre diminue avec l'habitude des opérateurs. Elevés avec certains appareils, (en particulier les sondes à câble, en effet quand on retire cette sonde on ne sait pas si la biopsie a été ou non réussie), ils ont diminué notablement avec la sonde hydraulique à court-circuit. En une année dans le service du Pr. DEBRAY il y a eu 23 échecs sur 150 B.M.J. tentées soit 15 %. Mais parmi ces échecs certains sujets ont été repris quelques jours après avec succès. La plupart sont dûs à des arrêts au pylore. Il n'y a eu qu'un seul échec une fois le pylore franchi.

5°/ - Incidents et Accidents -

La B.M.J. donne peu d'accident, probablement moins que la biopsie de muqueuse gastrique. Cela tient sans doute à ce que les villosités pénètrent facilement dans le guichet de prélèvement, le couteau "fauchant" alors un petit fragment de ce tapis vilieux.

A.- Incidents :

a) Douleurs.

La B.M.J. est en général indolore. Certains sujets sentent pourtant la section. L'apparition d'une douleur au cours ou après un prélèvement doit faire par précaution renoncer à toute autre biopsie.

b) Section incomplète du fragment.

Cet incident mérite d'être signalé car il peut être impressionnant. La section incomplète du pédicule de la hernie muqueuse accroche la sonde à la paroi, et on ne peut extraire cette dernière. Nous n'avons jamais observé cet incident au cours d'une biopsie de muqueuse gastrique. Mais il reste possible qu'il se produise si le couteau n'est pas bien adapté. Il faudrait dans ce cas se garder de tirer la sonde violemment, mais essayer de découvrir le guichet en soufflant de l'air dans la sonde avec une poire et, si ce procédé échoue, attendre que le pédicule non sectionné se nécrose, ce qui peut demander plusieurs heures.

c) Rupture d'une tubulure.

Nous n'avons jamais eu d'incident de ce type. Si cela arrivait, on pourrait se demander si le liquide sous pression ne

pourrait être cause de traumatisme du grêle. Nous ne le pensons pas pour les raisons suivantes :

- les tuyaux ont été choisis spécialement pour leur résistance ;
- Si une fuite apparaît elle se produit habituellement à l'insertion des tuyaux sur la sonde et le liquide sous pression se dirige alors dans l'axe de la lumière intestinale et donc perpendiculairement à elle.
- Dès qu'il y a une fuite, la pression tombe immédiatement et l'opérateur, appuyant sur le levier de la sonde, la perçoit aussitôt.
- Enfin la quantité de liquide contenu dans la seringue est très faible (10 ml) et la réserve de liquide sous pression est minime.

Cependant il convient de vérifier, avant toute biopsie, l'appareil et en particulier les tubulures de pression. Ensuite la pression sera exercée progressivement, lentement, de manière à ce que le piston ait le temps de se déplacer.

B.- Accidents :

a) Perforations.

GIBBS et coll., sur 2.378 séances de biopsies utilisant la sonde de CROSBY (section par ressort) en ont observé une. D'autres ont été signalées par HUBBLE, STRUTHERS et BAKER. En ce qui nous concerne nous avons observé un syndrome pseudo-perforatif à la suite d'un prélèvement. Dans les minutes suivant la biopsie, le malade accusa une douleur abdominale violente avec une certaine défense. Il n'y avait pas de pneumopéritoine et tout céda en quelques heures par repos et glace.

b) Les hémorragies.

Il est habituel d'observer un petit suintement hémorragique au cours du prélèvement. L'expérience de la biopsie gastrique peut faire supposer que ce saignement doit être constant. Il serait probablement prouvé par la recherche des hémorragies occultes dans les selles après biopsie. Ce saignement n'est pas une complication.

Les hémorragies vraies à type de moelena existent. Leur fréquence est variable selon les auteurs. GIBBS et coll. en ont observé 2 sur 3.378 séances, SHEEHY : 1 sur 700. Pour d'autres la fréquence est plus grande : LEHMANN : 1 sur 43 (2,3 %), SHINER : 3 sur 193 (1,5 %), DOBBINS 4 sur 843 malades avec 959 prélèvements. Notre chiffre est intermédiaire : sur 500 sujets nous avons noté 2 moelenas minimes et une hémorragie sévère chez un cirrhotique dont la crase était pourtant normale.

Les accidents hémorragiques existent donc, mais ils ne sont pas fréquents. D'autre part tous ont évolué favorablement sans décès et sans nécessité d'intervention chirurgicale. Ce n'est qu'inconstamment qu'ils ont nécessité des transfusions. Il est certain que la multiplication des prélèvements que facilitent les sondes à court-circuit et que nécessitent certains examens histologiques, augmente le risque qu'il faut connaître pour ne faire que le nombre de prélèvements nécessaires. Si le premier prélèvement montre à la loupe une atrophie villositaire, on fera le minimum de biopsies. Il est certain qu'avec une muqueuse amincie, la section risque d'être plus profonde et de dépasser la musculaire muqueuse atteignant le riche réseau vasculaire de la sous-muqueuse. Aussi quand un prélèvement a été accompagné d'un liquide franchement sanglant, mieux vaut ne pas renouveler la biopsie.

c) Le syndrome post biopsie.

Ce syndrome, décrit par RUBIN, se manifeste, après le prélèvement, par des douleurs abdominales diffuses, par un certain degré de distension du ventre, par des nausées et même des vomissements, et enfin par un état subfébrile. Tous les troubles disparaissent en quelques heures. Ces manifestations s'observent surtout chez les malades où la biopsie a porté sur des segments distaux du jéjunum ou sur l'iléon. Ils surviendraient dans 3 % des cas. C'est la traction sur les mésos déterminée par le retrait de la sonde qui serait responsable de la douleur. Nous n'avons jamais observé d'accident de ce genre, peut-être parce que nos prélèvements ont été faits dans le duodénum ou dans les 50 premiers centimètres du jéjunum.

6°/ - Contre-indications -

Ce sont à peu près les mêmes que celles des biopsies de muqueuse gastrique. Le danger essentiel étant le saignement, il convient d'éliminer tous les syndromes hémorragiques quelle que soit leur nature : hémopathie, purpura, leucémie, etc... Un taux de prothrombine doit être fait et il vaut mieux ne pas faire de biopsie si ce taux est inférieur à 60 %.

Chez les cirrhotiques il faut être très ménager de B.M.J. du fait, d'une part de trouble de la crase sanguine, mais également de l'hypertension portale qui porte sur toutes les veines du tube digestif.

On évitera la biopsie chez les sujets trop fatigués (insuffisants rénaux, cardiaques ou respiratoires).

Enfin le manque de coopération du sujet peut être une contre-indication relative.

I.

- ETUDE DE LA BIOPSIE DE MUQUEUSE JEJUNALE NORMALE - =====

La connaissance histologique de l'intestin grêle a donc longtemps piétiné en raison de l'impossibilité de disposer d'échantillon valable. Elle a été modifiée et complétée par la pratique de la biopsie jéjunale per-orale.

A.- A LA LOUPE BINOCULAIRE -

Ces fragments biopsiques ont révélé certains faits nouveaux en permettant une étude de la villosité.

La villosité qui avec la crypte de Lieberkühn, le chorion reposant sur la sous-muqueuse, fait partie de l'unité fonctionnelle du grêle, se présente chez le sujet normal selon deux aspects dénommés dans la terminologie de Booth :

- les villosités digitiformes
- les villosités dites "en feuilles"

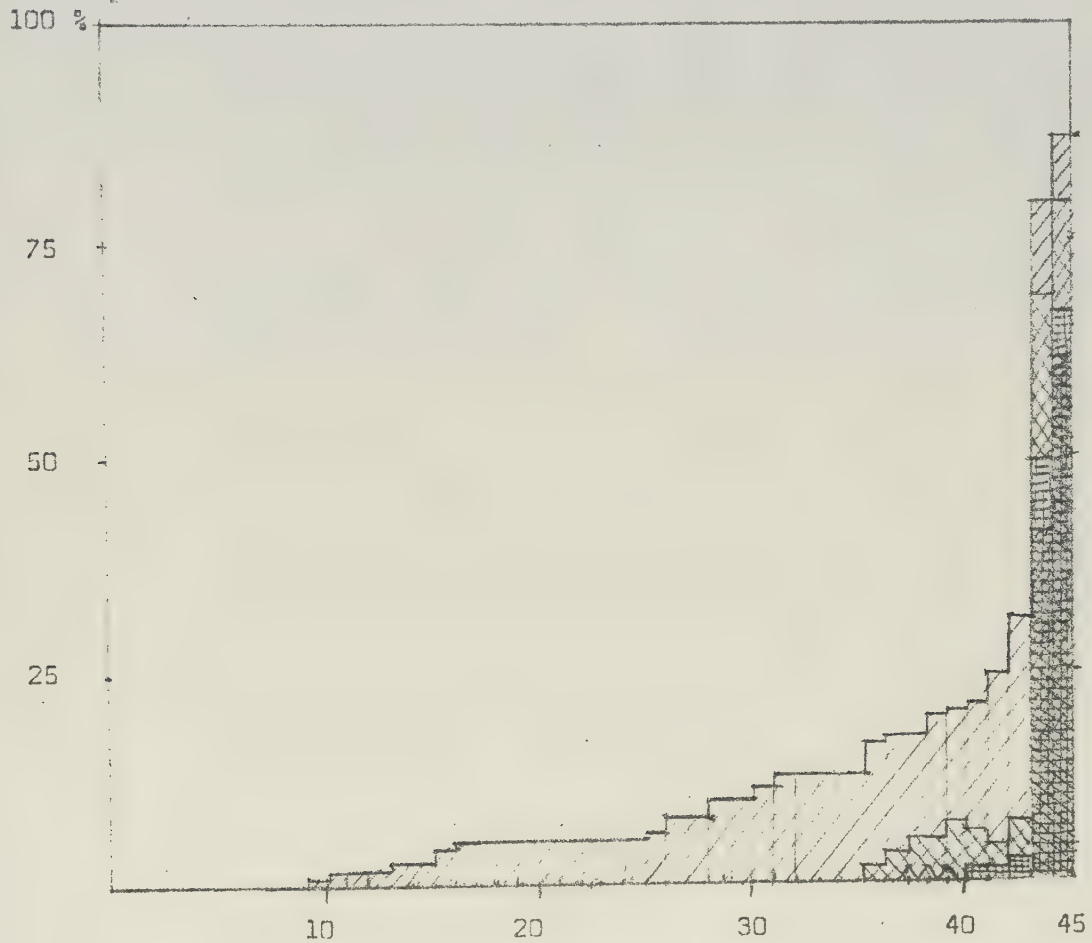
- a) - La villosité digitiforme ou en doigt de gants, est trois fois plus haute que large, avec quelques variations en largeur. Son extrémité peut occasionnellement se présenter en bulbe et parfois bifide.
- b) - Les villosités "en feuilles" sont un peu plus aplaties que les villosités digitiformes mais elles sont surtout tassées. D'autre part leur extrémité est plus fine que leur base et il est possible de distinguer parmi ces villosités des "feuilles" fines ou larges.

L'aspect de ces villosités n'a pas qu'un intérêt morphologique. Il permet certes de reconnaître une muqueuse d'apparence normale, mais il permet également d'enrichir la connaissance histologique de l'intestin grêle. On a remarqué en effet que l'aspect digitiforme ne s'observe pratiquement jamais au niveau de l'anneau duodénal qui est principalement le siège d'aspect "en feuille".

Les villosités digitiformes caractérisent surtout le Jéjunum après l'angle de Treitz bien que l'aspect en feuilles puisse s'y retrouver, alternant avec l'aspect digitiforme.

Sur le plan fonctionnel les villosités en feuilles paraissent avoir une capacité d'absorption moindre que les villosités en doigt de gant. Bien que cet aspect en feuille se rencontre chez

Taux d'incidence des villosités
digitiformes, foliées, en sillon
dans des biopsies individuelles de 45 sujets
apparemment normaux



- | | | |
|---|-------------------------|------------------------------|
|  | digitiforme | |
|  | en feuilles fines | |
|  | en feuilles larges | |
|  | en feuilles entrelacées | } aspects
} pathologiques |
|  | en sillon | |

des sujets normaux on peut se poser plusieurs questions :

- s'agit-il d'un aspect physiologique ?
- s'agit-il d'un aspect conditionné par des habitudes alimentaires ?
- s'agit-il d'un état cicatriciel secondaire à des affections antérieures aussi banales que fréquentes (gastrite, hépatite, affection biliaire) ?

quoiqu'il en soit, ces deux formes de villosités sont celles que l'on rencontre chez le sujet normal comme le prouve la représentation ci-contre (Fig.1) (ROY-CHOUDHURY, NT.COKE, D.T. TAN, J.G BANNELL et B.J. SMITH - Birmingham) montrant le pourcentage de ces aspects sur des biopsies de quarante cinq sujets apparemment normaux.

Les autres aspects des villosités (en crête, cérébriformes ou aplaties) sont, nous y reviendrons, pathologiques. Cependant une étude des biopsies jéjunales, comportant une reconstitution histologique tridimensionnelle a montré les faits suivants :

- il existe normalement une variation considérable de la forme des villosités.
- pour des raisons d'orientation de section au cours de la biopsie habituelle, examinée de façon conventionnelle, les suppositions tridimensionnelles sont parfois erronées. Ceci semble vrai en particulier pour l'aspect de villosité en crête, considéré comme anormal, dû à la fusion de villosités adjacentes. L'étude tridimensionnelle n'a pas permis de trouver un support à cette suggestion. En outre toutes les biopsies "reconstruites" possédaient des villosités en crête, alors qu'elles émanaient de sujets normaux, sans affection intestinale.
- ce travail a permis en outre de constater (par des coupes faites parallèlement à la surface de la muqueuse) que les cryptes de Lieberkühn n'ouvrent pas dans un territoire plan comme on le figure dans la plupart des représentations graphiques, mais plutôt dans un vestibule commun à quatre cryptes ou plus. Quatre à dix de ces vestibules se réunissent pour former un sillon autour de la base de la villosité, constituant ainsi un bassin périvilleux. Plus près de la surface de la muqueuse, ces bassins périvilleux se réunissent à leur tour pour former l'espace intravilleux labyrinthique. Cette constitution rend considérablement complexe le renouvellement de l'épithélium intestinal, qui, on le verra, se fait par déplacement des cellules le long des cryptes jusqu'aux villosités, au sommet desquelles elles sont expulsées. Les cellules en effet partant de glandes tubulaires simples, migrent dans les vestibules, les bassins périvilleux, avant d'atteindre la villosité.

B.- AU MICROSCOPE OPTIQUE -

L'étude des biopsies jéjunales a permis de préciser l'histologie du Jéjunum et en particulier d'établir des critères de dimension sur la muqueuse.

- a) - Les plis circulaires (ou "valvules conniventes" ou pli de Kerking) ne sont que des replis de la muqueuse. Ils ne disparaissent pas quand on tend cette muqueuse. Ils peuvent être en spirale ou faire le tour complet de l'intestin grêle.

On peut les trouver deux à trois centimètres après le pyllore, mais ils débutent habituellement au-dessous de l'ampoule de Vater. Ils sont plus longs dans le jéjunum, mais diminuent au milieu de celui-ci pour disparaître presque à l'iléon. Ce fait se vérifie d'ailleurs au simple toucher, la muqueuse iléale paraissant plus mince que la jéjunale. Ces plis augmentent la zone d'absorption et retardent le passage du bol alimentaire.

- b) - Les villosités. Elles peuvent être considérées comme la partie principale de l'unité fonctionnelle du grêle. D'après les différents travaux ayant étudié leurs mensurations, leur hauteur varie de 250 à 500 microns et leur épaisseur de 75 à 200 microns.

Les villosités duodénales sont, comme la loupe permettait déjà de le dire, moins hautes et plus épaisses que les villosités jéjunales. Ce fait doit être connu car il incite à la prudence dans le diagnostic d'atrophie débutante, bien que la biopsie porte en amont du genu inférius.

L'épaisseur moyenne de la muqueuse sans villosité varie entre 85 et 215 microns, mais ce qui importe à ce sujet est le rapport de la hauteur de la villosité à cette épaisseur de portion muqueuse non villositaire. Il est environ chez le sujet normal de :

$$\frac{2,5}{1}$$

La villosité jéjunale est donc plus haute, plus déliée avec des contours en dents de scie. A l'état normal elle ne semble cependant pas ramifiée. Elle comprend plusieurs parties essentielles :

- l'épithélium de surface avec la bordure striée,
- la membrane basale
- les lymphatiques
- les vaisseaux sanguins
- le tissu musculaire.

toutes ces structures étant supportées par du tissu conjonctif dans lequel sont épars différents types de cellules :

- . lymphocytes
- . éosinophiles
- . fibroblastes
- . plasmocytes
- . cellules endothéliales

Le lymphatique central occupe la longueur de la villosité et est environné de cellules musculaires lisses. Les parois de ce lymphatique sont composées d'une seule couche de cellules endothéliales.

Les vaisseaux sont représentés par :

- une petite artériole qui donne des capillaires au sommet de la villosité,
- un réseau capillaire qui s'évacue dans une veine allant vers la base de la villosité.

Toutes ces structures sont dans la lamina propria qui est le centre de la membrane basale. Cette membrane est une stratification de cellules endothéliales sur laquelle reposent les cellules épithéliales.

c) - La cellule épithéliale ou entérocyte présente à étudier :

Le noyau qui est ovale, situé à la base de la cellule. Les noyaux de ces cellules sont disposés de façon parfaitement régulière, bien alignés au pôle basal. Ils sont clairs. Une irrégularité dans leur disposition ou un aspect hypercoloré sont des signes de souffrance de la cellule.

La bordure striée ou bordure en brosse est une couche de matériel à haut indice de réfraction, qui siège au contact de la lumière intestinale.

Une membrane contient la cellule dans son ensemble. Elle apparaît continue, sans pore ni ouverture.

Dans le cytoplasme se trouvent les mailles d'un matériel filamenteux contenant de petites vésicules, des granulations et des unités structurales assimilées à des "organelles". Ces dernières comprennent les mitochondries en forme de bâtonnet. Elles varient dans leur dimension. Elles sont plus nombreuses sous la membrane basale et dans la région luminale de la cellule.

La mitochondrie comprend deux enveloppes : l'une externe, l'autre interne, et un complexe interne de particules étroitement amassées avec des cristaux que GREENE a décrits comme

.../...

empilés régulièrement ainsi que des rondins. Ces particules peuvent être enveloppées dans la membrane interne qui entoure la mitochondrie. Ces mitochondries ont pu être obtenues intactes à partir des cellules après pulvérisation et centrifugation. Les préparations ainsi réalisées contiennent un certain nombre de systèmes enzymatiques.

Le noyau et les mitochondries sont entourés par un réticulum endoplasmique qui semble jouer un rôle dynamique dans les échanges de la cellule. Cette action dynamique paraît évidente devant les grandes variations de ce réticulum au cours des différents états d'absorption : Dans le jeûne, ce réticulum est très important, et se retrouve abondamment sous forme de rangées régulières, de canaux, de citernes. A la suite d'une absorption de graisse, il se transforme en un amoncellement de petites vésicules.

La bordure striée évoquée plus haut est, dans la cellule, une structure de grande importance. Elle provient de la surface intérieure de la cellule et consiste en de nombreuses microvillosités qui siègent parallèlement les unes aux autres de façon régulière. Leur nombre est très élevé ; il a été estimé que environ 1.000 microvillosités délimitent la surface d'une seule cellule épithéliale de rat. Leur ordonnancement strictement régulier a été attribué à la présence interne de fines fibrilles qui courent parallèlement à l'axe de la microvillosité et qui s'imbriquent avec les fibrilles cytoplasmiques de la cellule. Ces microvillosités sont considérées comme un moyen d'augmenter la surface d'absorption effective du grêle. Il a été calculé qu'elles élargissent cette surface de l'équivalent de 24 plis circulaires, mais on ne connaît cependant pas encore leur rôle exact dans l'absorption. On ignore en particulier beaucoup des inter-relations entre les cellules épithéliales. Il est certain que, par leur action commune, elles forment une barrière intestinale.

d) - La cellule à gobelet -

La cellule à gobelet est tout à fait distincte de la cellule épithéliale ; elle apparaît presque toujours remplie de mucus, ou en train de déverser sa sécrétion dans la lumière intestinale.

Leur proportion est sensiblement la même au niveau du duodénum et du jéjunum.

La base de la cellule, qui contient le noyau est fine, alors que l'autre extrémité est distendue par le mucus, c'est le calice du gobelet.

Le noyau, rond ou ovale, possède une chromatine plus colorée que celle de la cellule épithéliale.

Lorsque la cellule s'est vidée, il ne reste plus de granule sécrétoire à l'intérieur, mais le bord apical se présente alors strié, composé de microvillosités, comme celui de la cellule épithéliale.

Le cycle sécrétoire de la cellule à gobelet débute par l'accumulation des granulations dans la zone du corps de Golgi. Ainsi se forme un agrégat de gouttelettes de mucine qui dilate la cellule, lui conférant sa forme caractéristique. Puis les structures internes de la cellule sont poussées à la périphérie et les gouttelettes de mucine confluent et forment des amas beaucoup plus larges. Au fur et à mesure que les surfaces latérales et luminales de la cellule s'étendent, les microvillosités rapetissent graduellement et finalement la surface éclate, libérant le contenu cellulaire dans la lumière du tube digestif.

La nature du mucus des cellules à gobelet a été peu étudiée. Il s'agit d'un mucopolysaccharide acide qui a probablement plusieurs fonctions dans le grêle, mais ses relations avec l'épithélium restent incertaines de même que son cycle de vie. Certains, comme MOE, pensent que le rôle de la cellule à gobelet se réduit à un simple cycle sécrétoire, mais on reste dans l'incertitude pour définir ses fonctions exactes. Les rôles de lubrification et de protection de la production mucineuse ne sont peut-être pas les seuls. De même, la régulation du cycle sécrétoire et l'origine de la cellule à gobelet sont hypothétiques. Pour SHEEHY et FLOCH, cette cellule dériverait de la cellule épithéliale. La proportion de cellules à mucus par rapport aux cellules épithéliales n'est pas non plus très bien définie, mais, nous le verrons, certains états pathologiques entraînent soit une multiplication, soit une raréfaction des cellules à gobelet.

c) - Les cryptes de Galeazzi et de Lieberkhün -

A la base des villosités, dans l'épaisseur de la lamina propria se trouvent des cryptes qui sont entourées et rassemblées par un réseau de tissu conjonctif. Les cellules épithéliales de cryptes ressemblent à celles des villosités, mais nous verrons que les données histochimiques et de microscopie électronique les montrent beaucoup moins différenciées. C'est dans ces cryptes que l'on rencontre le plus grand nombre de cellules en mitose. L'indice mitotique est apprécié diversement (entre 1,11 % et 2,92 %), cependant ces résultats diffèrent selon que les travaux tiennent compte ou non des prophases précoces et des télophases tardives. Ces chiffres, d'autre part, concernent l'épithélium jéjunal dans son ensemble. L'indice mitotique étudié exclusivement dans les cryptes par PADYKVLA et COEL, en éliminant les prophases précoces et les télophases tardives donne un chiffre de 2,2 %. Ces valeurs confirment bien que les cryptes sont le siège principal de l'activité mitotique dans le jéjunum.

.../...

f) - Les cellules de Kultschizky ou cellules argentaffines

sont colorées par l'argent. Mais il ne semble pas que la biopsie jéjunale ait permis une étude très précise du système entérochromaffine. Le nombre de ces cellules est assez restreint et leur répartition irrégulière (CERF). Elles se retrouvent tout le long du tractus gastro-intestinal. Dans le jéjunum elles se situent aussi bien au niveau des cryptes qu'entre les cellules épithéliales des villosités. La cellule de Kultschizky contient en son pôle basal des granulations très fines. Ce sont probablement ces granulations qui contiendraient la sérotonine que ces cellules ont été soupçonnées sécréter. Les tumeurs carcinoïdes se développent à partir de ces cellules.

g) - La cellule de Paneth.

Les cellules de Paneth se trouvent dans les cryptes intestinales. CRAEMER les qualifie "d'orphelines du grêle" et estime qu'un sujet bien portant en possède environ deux cents millions. Leur fonction n'est pas connue et différents auteurs ont avancé des hypothèses. Il est certain que ce sont des cellules sécrétantes : leur cytoplasme est distendu par des granulations que l'on peut voir se déverser dans la lumière des cryptes de Lieberkhün . On a pu ainsi leur assigner une fonction glandulaire apparentée à la ponction exocrine des cellules pancréatiques qui leur ressemblent quelque peu. Mais cette notion ne s'est pas vérifiée.

La cellule de Paneth est éosinophile à cause des réactions colorées des granulations qui s'amassent en distendant le côté luminal de la cellule. Ces granules sont riches en protéines, sous forme de glycoprotéines. On y a identifié quelques acides aminés : Arginine, Thyrosine, Tryptophane. En outre, il semble que du zinc soit présent dans les granules les plus proches de la lumière. Ces granules présentent quelques-unes des propriétés des lysosomes, mais quelques-unes seulement, si bien que leur fonction ne peut pas être déduite de cette ressemblance.

Sur le plan de leur distribution, les cellules de Paneth sont presque entièrement confinées au grêle, à la base des cryptes. Elles sont présentes sur tout le grêle et elles augmentent de nombre dans l'iléon. Il n'y en a pas dans l'estomac, mais on en a vu quelques-unes dans le colon droit (0 à 3 % d'après VERITY).

h) - Un dernier type de cellules peut être observé en microscopie optique : les leucocytes globulaires formant l'infiltrat leucocytaire.

Ils prédominent dans le chorion ou la lamina propria. Leurs noyaux sont excentriques et leur cytoplasme contient des inclusions éosinophiles sphériques. Ils sont mobiles et se déplacent à travers la muqueuse vers la lumière. Leur origine a prêté à discussion, pour les uns elle serait leucocytaire, ASTALDI leur assigne une origine probablement mésenchymateuse, à partir des histiocytes. Ils apparaîtraient dans la lamina propria et migreraient à travers la muqueuse, vers la lumière.

Leur nombre et même leur présence ne sont pas constants. Il semble bien que celle-ci soit liée au processus de digestion.

Ces cellules donnent une réaction positive à l'acide periodique de Schiff qui persiste après digestion par la salive. Du fer et des protéines ont été décelés dans ces cellules.

Il existe cependant fort peu d'études portant sur le chorion et il y a à cela des raisons essentiellement pratiques; il apparaît difficile de situer les critères de normalité du chorion. En effet, l'infiltrat cellulaire est très polymorphe, comportant des éléments lymphocytaires, plasmocytaires et réticu-histiocytaires, mais aussi fibroblastiques, les polynucléaires étant plus rares.

Il faut ajouter que la répartition de ces éléments n'est pas homogène et varie considérablement d'un point d'une coupe à l'autre :

- d'une part la densité cellulaire n'est pas la même dans les villosités et dans la partie profonde de la muqueuse où les éléments sont plus nombreux.
- d'autre part certaines cellules, particulièrement les plasmocytes s'agglutinent assez volontiers en amas entre lesquels s'observent plutôt des éléments lymphocytaires ou histiocytaires.

En outre, la différenciation des divers éléments n'est pas toujours facile sur une lame d'histologie.

Il existe donc plusieurs manières d'envisager l'étude du chorion : Le comptage des éléments au millimètre cube est un travail difficile nécessitant des calculs relativement complexes pour tenir compte des volumes cellulaires différents. Ce comptage a été pratiqué par un système optique simple ou après utilisation d'une technique d'immuno-fluorescence. Mais celle-ci ne met en évidence que les cellules compétentes immunologiquement. Elle est de plus probablement gênée par la présence habituelle de lipides dans la muqueuse intestinale.

.../...

CERF et coll. dans le service du Pr. DEBRAY ont tenté de pratiquer une sorte de "formule" cytologique du chorion en effectuant un comptage sur 300 éléments environ. Le comptage a été fait en divers points de la coupe, sur plusieurs prélèvements, et en étudiant la villosité et le chorion profond. Il est ressorti de ce comptage la constatation d'une extrême richesse en plasmocytes dont la proportion normale semble se situer entre 10 et 30 pour cent des éléments cellulaires. Ceci souligne le rôle primordial que doit jouer l'intestin grêle dans les processus immunitaires. L'ampleur des variations dans la proportion des plasmocytes d'un sujet à l'autre n'a pour l'instant pas trouvé d'explication.

Le rôle des autres éléments cellulaires est plus difficile à définir. Nous y reviendrons en étudiant l'absorption à laquelle les histiocytes (pour le fer et les lipides), les macrophages (pour le fer) semblent participer activement.

En conclusion de cette étude de simple observation au microscope optique de la biopsie de muqueuse jéjunale, on peut, avec QUASTLER et SHERMAN établir l'estimation suivante de la population cellulaire d'un épithélium intestinal de souris :

- cellules épithéliales sur les villosités.....	62 %
- cellules à gobelet sur les villosités	2,2 %
- cellules épithéliales dans les cryptes	32,5 %
- cellules à gobelet dans les cryptes	0,7 %
- cellules de Paneth	1,7 %
- cellules de Kultschizky	non comptées

C.- LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE -

A permis d'énormes progrès dans la connaissance histologique et biologique du grêle. Il est cependant certain que l'interprétation des structures observées reste très délicate étant donné le nombre d'artéfacts qui peuvent se surajouter, artéfacts dus aux techniques de préparation. Ces difficultés d'interprétation donnent lieu à de nombreuses discussions, mais la microscopie électronique permet malgré cela d'établir des conceptions valables sur la structure fine du grêle en relation avec ses fonctions d'absorption et de sécrétion.

1°/ - L'entérocyte -

L'étude de l'entérocyte en microscopie électronique est loin d'être complète. En particulier la limite normale de ses variations reste à établir. A cet effet, l'observation systématique d'une grande quantité de biopsies serait nécessaire. A ces variations d'aspect d'un sujet à l'autre s'ajoutent celles qui sont

.../...

fonction de la localisation de l'entérocyte sur la villosité.

Il faut en outre tenir compte de deux données :

- l'une concerne les variations techniques dans la préparation des biopsies, selon les travaux : existence ou non d'absorption de graisse, techniques de fixation, d'inclusion et de coloration.
- l'autre concerne les sujets étudiés. En effet beaucoup de données structurales ont été obtenues après des études sur des animaux de laboratoire. Cependant ces différentes études ont permis de constater, et cela est heureux, que la structure des entérocytes de la plupart des animaux mammifères de laboratoire est assez identique à celle de l'homme. Il n'en reste pas moins que des modifications seront probablement à apporter quand les études chez l'homme seront plus avancées.

Sous toutes ces réserves, l'étude des travaux sur la microscopie électronique de l'entérocyte permet de décrire :

a) - Les microvillosités

dont la structure fine a été l'objet d'une étude plus poussée à cause de leur localisation critique entre la lumière intestinale et le cytoplasme des entérocytes. On présume en effet que toute substance absorbée ou excrétée par l'intestin doit passer par le système de la membrane apicale de la cellule.

- Selon les travaux, la longueur de la microvillosité oscille entre 0,75 et 1,5 micron, la valeur moyenne généralement acceptée étant de 1 micron. La largeur est d'environ 0,1 micron. On a estimé d'autre part que les microvillosités augmentaient la surface des entérocytes de 14 à 39 fois. D'après BROWN, les microvillosités proches du sommet de la villosité sont plus fines et plus longues que celles qui sont situées à la partie moyenne et ceci peut être mis en parallèle avec un fait connu : les cellules proches du sommet de la villosité ont une capacité d'absorption maximum. Cependant les deux ou trois cellules du sommet sont souvent caractérisées par des microvillosités courtes qui peuvent montrer des images de fragmentation et de dégénérescence.
- La membrane cytoplasmique qui recouvre les microvillosités est plus large (95 à 115 Å) que la membrane cytoplasmique des portions latérales et basales des entérocytes (70 à 80 Å).

Il s'agit d'une membrane à 3 feuillets, l'externe et l'interne absorbant plus d'électrons que le feuillet central. Les dimensions de cette membrane peuvent être altérées par les techniques de préparation.

Des interruptions ressemblant à des pores, décrites au niveau de la membrane des microvillosités par MILLINGTON et

.../...

FINEAU n'ont pas été confirmées par d'autres auteurs et peuvent très bien n'être qu'un artéfact.

Au niveau du feuillet externe existe un revêtement appelé par ITO revêtement "en duvet" à cause de la présence de filaments fins, orientés perpendiculairement à la surface de la membrane. Ce revêtement fait partie intégrante de la cellule, comme le prouve l'observation de soufre et de glucose marqués (précurseurs des mucopolysaccharides) suivis à travers le cytoplasme jusqu'au revêtement duveteux. Il ne s'agit donc pas, malgré sa richesse en mucopolysaccharides acides, d'un revêtement de mucus provenant de la lumière intestinale. On le rencontre au niveau des membranes cytoplasmiques de beaucoup d'autres cellules jouant un rôle d'absorption. Peut-être sert-il de protection vis-à-vis des toxiques intraluminaux.

- L'axe de la microvillosité se compose de filaments fins, de diamètre approximatif de $60 \text{ \AA}$. Ils s'étendent jusqu'à une bande sous-jacente du cytoplasme apical, se continuant avec elle. Cette bande est dépourvue des organelles cytoplasmiques habituels. On l'appelle la "bandelette terminale". La plupart des chercheurs sont d'accord pour dire que ces filaments sont de véritables filaments plutôt que des tubules.

Ils peuvent servir de support aux microvillosités.

- Le microscope électronique associé à la cytochimie montre avec évidence que les microvillosités servent aussi bien les fonctions d'absorption que de digestion ainsi que l'indiquent les concentrations importantes d'enzymes que l'on peut y découvrir. Ce fait était déjà certain d'après les données de microscopie optique. Les enzymes trouvés en microscopie électronique au niveau de la microvillosité sont la phosphatase alcaline et l'adénosine-triphosphatase. L'incertitude persiste quant à la phosphatase acide : quelques chercheurs l'ont notée au niveau de la bordure en brosse en utilisant du tétraoxyde d'osmium. Or, cette fixation par l'osmium préserve peu les enzymes. BARKA, utilisant l'aldéhyde a montré que la phosphatase acide n'était pas normalement présente au niveau des microvillosités. Il faut cependant faire montre d'une grande prudence à propos de l'interprétation des résultats concernant la localisation enzymatique en microscopie électronique.

Malgré cela MILLER et CRANE ont montré qu'il existait des concentrations élevées d'invertase et de maltase dans les microvillosités et la bandelette terminale. Des expérimentations de physiologie ont suggéré que les disaccharides étaient dégradés en monosaccharides au niveau des microvillosités, fournissant une preuve de plus de leur importance dans la digestion des hydrates de carbone.

CRANE et coll., qui ont mis au point une technique permettant d'isoler de façon relativement pure les axes et les membranes des microvillosités, ont trouvé dans les fragments ainsi obtenus des phosphatases alcalines, des disaccharidases et la leucinenaphtylamidase de façon prédominante par rapport au reste de la cellule.

b) - La membrane cytoplasmique latérale, ou bordure latérale de l'entérocyte,

montre l'existence de procès cytoplasmiques qui empiètent fréquemment sur la cellule adjacente. Ceci explique les plis que l'on rencontre souvent au niveau des coupes de cette membrane cytoplasmique latérale.

Les moitiés supérieures des membranes cytoplasmiques des entérocytes sont généralement apposées étroitement l'une à l'autre (95 à 100 Å). Entre les portions basales des cellules les espaces intercellulaires sont relativement larges. Ceci est surtout vrai au sommet de la villosité. A la base de celle-ci l'espace disparaît presque entièrement. Il y a longtemps que l'on a observé des formations spéciales au niveau des membranes cytoplasmiques latérales des cellules adjacentes :

1.- La jonction étroite existe entre les entérocytes au niveau de la portion supérieure de la bandelette terminale. Cette jonction étroite est formée par la fusion des feuilletts externes des membranes cytoplasmiques adjacentes. L'espace intercellulaire est alors oblitéré sur une distance de 0,1 à 0,2 micron. La jonction étroite encercle complètement la portion supérieure du territoire de la bandelette terminale, à la façon d'une ceinture formant une barrière effective entre la lumière intestinale et l'espace intercellulaire. Ainsi le contenu de la lumière intestinale doit d'abord pénétrer et traverser le cytoplasme apical avant de gagner l'espace intercellulaire par l'intermédiaire de la membrane cytoplasmique latérale.

DEWEY et BARR ont récemment suggéré que cette jonction étroite pouvait être également un lieu d'échange chimique entre les cellules épithéliales adjacentes.

2.- Immédiatement au-dessous de la jonction étroite, les membranes cellulaires latérales divergent et forment la jonction intermédiaire sur une distance de 0,2 à 0,5 micron. Il s'agit d'un espace intercellulaire approximativement large de 200 Å et rempli de matériel amorphe.

3.- Les desmosomes constituent le troisième type de complexe de jonction et sont localisés à différents niveaux le long du reste de la membrane cytoplasmique latérale. Ces zones de point d'attache en bouton ont une plage dense

.../...

centrale, mince au centre de l'espace intercellulaire et présentent des accumulations de matériel dense en forme de disque dans le cytoplasme épithélial adjacent aux membranes cytoplasmiques.

Des filaments fins de matière cytoplasmique semblent s'attacher aux trois types de jonction intercellulaire. Il est évident que jonction intermédiaire et desmosomes lient solidement entre elles les cellules adjacentes.

c) - La surface basale de l'entérocyte

est généralement lisse mais des expansions cytoplasmiques ressemblant à des pseudopodes peuvent faire issue dans le chorion sous-épithélial. La membrane basale est large d'environ 300 Å et se compose d'un matériel homogène de densité intermédiaire. Elle sépare l'épithélium du chorion. L'origine et la nature exactes de la membrane basale ne sont pas claires, bien qu'il soit évident que les membranes épithéliales soient composées de mucoprotéines synthétisées par les cellules épithéliales auxquelles elles sont affectées.

Ainsi, comme pour le "duvet" de la microvillosité, on pense que la membrane basale doit faire partie intégrante de la cellule épithéliale.

d) - Le noyau

apparaît de forme ovale lorsqu'il est coupé selon son plus grand diamètre. Normalement ses bords sont lisses ou à peine festonnés. Ça et là sa bordure apparaît irrégulière. Il est entouré d'une enveloppe nucléaire composée de deux membranes étroitement apposées.

La membrane externe est garnie de ribosomes sur son côté cytoplasmique. Elle est interrompue par de nombreuses ouvertures souvent appelées "pores nucléaires". Il est cependant maintenant évident que ces ouvertures ne sont pas des communications libres ou des pores véritables entre matrice nucléaire et matrice cytoplasmique ; elles sont en effet occupées par un diaphragme membraneux bien défini, assez mince, qui sert à séparer le nucléoplasme du cytoplasme.

Dans le noyau on peut trouver un ou plusieurs nucléoles denses et ça et là, des accumulations, denses également, de matériel nucléaire, surtout à la périphérie du noyau. La plupart du temps le nucléoplasme apparaît granulaire de façon homogène après fixation à l'osmium.

Enfin on ne voit pas d'entérocyte en mitose.

.../...

e) - Le cytoplasme

apical de l'entérocyte, situé immédiatement en dessous des microvillosités correspond à la bandelette terminale définie par la microscopie électronique. Elle est caractérisée par un réseau de filaments fins, en paquet, orienté parallèlement à la surface de la cellule, côté luminal. Quelques filaments de cette bandelette apparaissent en interconnection avec les expansions des axes des microvillosités. Au niveau des bords latéraux de la bandelette les filaments se terminent aux jonctions étroites et intermédiaires.

Toute l'étendue de la bandelette est dépourvue d'organelles cytoplasmiques, exception faite de vésicules occasionnelles, reliées à la membrane et que quelques auteurs pensent être plus nombreuses pendant l'absorption des graisses, de protéine et de matériel particulier. NAPOLITANO et KLEINERMAN ont rapporté que les membranes entourant les vésicules dans cette région sont de dimensions identiques à celles de la membrane cytoplasmique recouvrant les microvillosités. Ceci laisserait supposer que quelques-unes de ces vésicules de la bandelette terminale dérivent de la membrane cytoplasmique apicale de la cellule.

Le rôle de la bandelette terminale est inconnu, mais on a suggéré qu'elle avait une fonction de structure en raidissant et stabilisant la surface cellulaire apicale comme l'indique sa capacité de résister à un choc osmotique qui désintègre le reste du cytoplasme de l'entérocyte.

De nombreuses mitochondries sont dispersées sur le reste du cytoplasme. Elles sont le plus souvent en forme de tige mais on en rencontre également qui sont sphériques ou ramifiées. Elles tendent à être orientées selon l'axe longitudinal de la cellule. Leur structure fine est analogue à celle des mitochondries des autres cellules épithéliales et est caractérisée par de nombreux cristaux transversaux ressemblant à des rayons et par quelques granules denses.

On rencontre également des lysosomes dans le cytoplasme apical sous la bandelette terminale. Leur contenu est morphologiquement hétérogène et peut consister en vésicules, matériel membraneux, substance amorphe de densité variée, mitochondrie en dégénérescence et réticulum endoplasmique. Les lysosomes sont entourés par des membranes bien définies les séparant du cytoplasme. Par des techniques histo-chimiques on a mis en évidence qu'ils contenaient une phosphatase acide et d'autres hydrolases. Il est de plus en plus évident que ces structures, grâce à leurs enzymes lytiques peuvent aider les cellules à se débarrasser des produits de déperdition soit en se chargeant en matériaux utiles qui sont relâchés dans le cytoplasme environnant, soit en mettant à part les substances inutiles ou toxiques jusqu'à ce qu'elles puissent être expulsées de la cellule.

Une quantité modérée de réticulum endoplasmique est observée dans les entérocytes. Il s'agit d'un système complexe avec interconnection de vésicules, de citernes et de tubules limités par une membrane. Ce réticulum est formé de 2 composants :

- l'un, un réticulum granulaire composé de membrane dont la surface externe est garnie de ribosome (granules denses riches en acide ribonucléique);
- l'autre, un réticulum agranulaire dont les membranes ont une surface lisse dépourvue de granules ribosomiques.

Le réticulum trouvé dans les entérocytes n'est pas tout à fait aussi important et aussi bien organisé que celui d'autres cellules connues pour leur fonction sécrétoires. Réticulum granulaire et réticulum à surface lisse sont retrouvés en quantité approximativement égales. Ils sont partout dans le cytoplasme sauf dans la région supranucléaire et dans la bandelette terminale.

Le réticulum endoplasmique est connu pour jouer un rôle important dans les jonctions synthétiques des cellules, le réticulum granulaire étant capital dans la synthèse protéique tandis que le réticulum agranulaire est important dans la synthèse de substances non protéiques, telle que les stéroïdes et dans la sécrétion d'électrolytes. De plus le réticulum endoplasmique joue probablement un rôle essentiel dans le transport des matériaux dans la cellule.

L'appareil de Golgi est une accumulation dense, bien développée, de réticulum endoplasmique à surface lisse localisée dans les régions supranucléaires et parfois périnucléaires des entérocytes. Il est composé de vésicules, de citernes aplaties et de tubules étroitement apposés les uns aux autres. D'après les constatations actuelles, il semble que l'appareil de Golgi sert à mettre à part, à amasser, et peut-être à modifier les matériaux absorbés ou synthétisés par les cellules.

Des formations arrondies, de diamètre compris entre 0,1 et 1 micron, et que l'on pense contenir de la ferritine, ont été décrites dans la région apicale de l'entérocyte. On a montré chez le rat que ces corpuscules contenant de la ferritine étaient plus abondantes après ingestion de fer per os.

On a récemment noté la présence de microtubules dans différentes cellules y compris les entérocytes du rat et de l'homme. Ce sont des structures tubulaires fines qui ressortent du réticulum endoplasmique par leur diamètre étroit (approximativement 220 Å) et leur configuration rectiligne. Leur fonction prête encore à discussion et l'on a suggéré qu'elles servaient à transporter du cytoplasme des cellules au repos et qu'elles aidaient à la formation du fuseau mitotique dans la cellule en prolifération.

Le reste du cytoplasme des entérocytes consiste en la matrice cytoplasmique dans laquelle on trouve des ribozomes libres et des agrégats de filaments très fins ou de fibrilles éparpillées constitués par une substance pâle et amorphe.

Des lymphocytes et des éosinophiles migrant du chorion sous-épithélial vers la lumière intestinale sont parfois rencontrés entre les cellules épithéliales des villosités.

2°/ - Les cellules à gobelet ou caliciformes -

Elles sont plus abondantes au niveau des cryptes, mais elles sont régulièrement retrouvées au niveau de l'épithélium de la villosité. Leur structure est cependant la même quelle que soit leur localisation.

La cellule à gobelet typique est distendue par ses granules de mucus et a la forme d'un verre à cognac.

Les microvillosités, sur leur surface apicale, sont identiques à celles des entérocytes mais moins abondantes et plus irrégulières dans leur forme et leur longueur.

Les membranes cytoplasmiques latérales et basales ont les mêmes caractéristiques structurales que celles des entérocytes de la villosité. La barre terminale est peu développée et souvent incomplète.

Le noyau est situé à la base de la cellule et sa portion supérieure apparaît souvent aplatie par les granules de mucus. Ces granules ont un diamètre de 1 à 3 microns et sont entourés par une membrane fine.

Le cytoplasme est ainsi calé entre le noyau et la surface apicale de la cellule. Dans la région supranucléaire on trouve l'accumulation de l'appareil de Golgi importante et bien organisée.

Quelques mitochondries et un réseau bien organisé de réticulum endoplasmique granulaire remplissent le reste du cytoplasme principalement sous le noyau et au niveau des bords latéraux de la cellule.

On a pensé d'après les premiers travaux que les cellules caliciformes du grêle sécrétaient leur mucus par un mode de sécrétion apocrine, c'est-à-dire que le mucus était déchargé en masse depuis la surface apicale de la cellule, mélangé avec quelques fragments de cytoplasme comprenant une partie de la membrane apicale.

On a démontré plus récemment que chez l'homme à jeun et après stimulation par la pilocarpine, les cellules à gobelet libéraient leur sécrétion dans la lumière intestinale par un mode de sécrétion mérocrine. Par ce mécanisme, les membranes entourant les granules de mucus fondent avec eux et s'incorporent dans la membrane apicale au fur et à mesure que le mucus est libéré dans la lumière. Ainsi le mucus seul, et aucune autre substance cytoplasmique, quitte la cellule.

Des lacunes digitiformes au niveau de la surface apicale des cellules à gobelet communiquent librement avec la lumière des

cryptes. Elles représentent les zones d'où les granules ont été éjectés par sécrétion mérocrine. Ce mode de sécrétion a également été observé chez la souris. Il semble donc bien que le mécanisme habituel de sécrétion muqueuse des cellules à gobelet de l'intestin soit mérocrine, et qu'une décharge apocrine n'apparaisse qu'après des stimuli sévères et inhabituels.

3°/ - Les cellules indifférenciées des cryptes -

Elles constituent le type cellulaire le plus abondant dans les cryptes. Elles prolifèrent et se différencient en entérocytes afin de remplacer ceux qui disparaissent au sommet de la villosité.

Quand elles ne sont pas en train de se diviser, ces cellules ont une forme prismatique avec un noyau situé à leur base.

Les microvillosités sont plus courtes et moins nombreuses que celles des entérocytes.

Le duvet des microvillosités est moins élaboré, mais présent de façon distincte. Les membranes latérales sont plus rectilignes que celles des entérocytes. Leurs points d'attache sont identiques.

La bandelette terminale est moins développée. En revanche les groupes de filaments qui prennent leur origine au niveau des axes des microvillosités pénètrent souvent de plusieurs microns le cytoplasme apical.

Dans quelques cellules indifférenciées, des expansions cytoplasmiques ressemblant à des pseudopodes pénètrent dans la lumière de la crypte à partir de la surface apicale, interrompant ainsi la bordure des microvillosités. On les rencontre parfois dans les biopsies faites à jeun mais elles sont particulièrement abondantes après stimulation par la pilocarpine.

Dans le cytoplasme apical de ces cellules existent de nombreux granules de sécrétion limités par une membrane dont le diamètre maximum va de 0,1 à 1,5 micron.

Une morphologie typique de sécrétion active peut être constatée dans les cellules indifférenciées des cryptes de l'homme à jeun, mais elle existe plus régulièrement après stimulation à la pilocarpine. Cette sécrétion est à la fois mérocrine et apocrine.

Les mitochondries sont assez uniformément réparties dans le cytoplasme. Elles sont plus grandes et possèdent des granules plus épais et plus saillants que ceux des entérocytes. On a noté dans les cellules indifférenciées situées à l'extrême base de la crypte entre les cellules de Paneth un groupe de mitochondries périnucléaires tout à fait frappant.

Il y a moins de membrane de réticulum endoplasmique et plus de ribozomes libres que dans les entérocytes.

Enfin dans la région supranucléaire se trouve un appareil de Golgi bien développé ; des microtubules, des lysosomes et des centrioles ont également été observés dans le cytoplasme.

4°/ - Les cellules de Paneth -

représentent le groupe le moins compris et le plus intrigant des cellules de l'épithélium intestinal.

Elles sont presque entièrement confinées au grêle, à la base des cryptes. Présentes sur tout le grêle, leur nombre augmente dans l'iléon. Il n'y en a pas dans l'estomac. On en a vu quelques-unes dans le colon droit (0 à 3 % VERITY).

Elles contiennent les granules cytoplasmiques les plus proéminants de tout le tractus gastro-intestinal.

La surface apicale des cellules de Paneth est recouverte de quelques microvillosités bien qu'elles soient moins nombreuses et plus irrégulières que celles des cellules indifférenciées.

Il n'y a pas de bandelette terminale et les filaments des axes des microvillosités pénètrent de plusieurs microns dans le cytoplasme apical. En réalité, la principale caractéristique de ces cellules est le nombre élevé de granules de sécrétion, granules volumineux, entourés d'une membrane et répartis dans le cytoplasme entre le noyau et la surface apicale.

Les mitochondries et les lysosomes sont dispersés dans le cytoplasme et l'appareil de Golgi supranucléaire est élaboré et important. Le reste du cytoplasme, particulièrement dans sa portion basale, est rempli par un réticulum endoplasmique très organisé, garni de ribozomes d'un type habituellement rencontré dans des cellules fabriquant les substances de sécrétion des protéines.

Si la structure de la cellule de Paneth laisse peu de doute quant à sa potentialité sécrétoire (on a même rapproché cette structure de celle des cellules des acinis pancréatiques, le rôle fonctionnel du ou des produits sécrétés n'a pas encore été établi.

On a supposé que les cellules de Paneth produisaient et sécrétaient des enzymes tels que lipases et peptidases qui déclenchent la digestion intraluminale des aliments ingérés. Néanmoins les filtrats libres de cellules de sécrétion purement duodénale chez l'animal d'expérience sont dépourvus d'activité lipasique, protéasique et peptidasique bien qu'ils contiennent de l'amylase et de l'entérokinase. En outre, la distribution de ces cellules le long du grêle entier et leur accroissement dans l'iléon ne suggère pas un rôle digestif.

D'autres ont suggéré, sans qu'il existe des arguments évidents, que la cellule de Paneth représentait une cellule à gobelet et élaborait du mucus.

Plus récemment CRAEMER a émis l'hypothèse suivante : "La cellule de Paneth sécrète un complexe protéino-glucidique qui crée dans la lumière intestinale un milieu nécessaire à la division rapide et à la maturation des cellules de l'épithélium des villosités". Les cellules de Paneth assureraient une concentration presque constante en acides aminés dans la lumière du grêle. Il est en effet certain que le volume protéinique exogène qui séjourne dans le grêle est très augmenté de protéine endogène. Le pancréas pourvoit à ce mécanisme à l'extrémité proximale du grêle. Les cellules de Paneth, dont le nombre augmente considérablement dans l'iléon, assumeraient cette fonction dans la région distale du grêle. CRAEMER pour appuyer son hypothèse de cellule de Paneth se comportant comme unité spécialisée procurant une nutrition dans la lumière pour les cellules des cryptes et une protéine endogène pour le grêle, tire argument de faits pathologiques :

- La survenue de cellules de Paneth dans la métaplasie intestinale de l'estomac qui expliquerait le haut pouvoir mitotique de cet état,
- Le carcinome qui se développe très fréquemment dans ces circonstances, de même que les lésions de dégénérescence de la colite ulcéreuse,
- le fait que la colite distale ne dégénère pas, à l'encontre de la colite totale, les cellules de Paneth étant absentes ou très exceptionnelles dans le sigmoïde et le rectum.
- l'apparition de cellules de Paneth dans d'autres cancers du colon et autour d'eux, de même que dans les polypes, peut être également significative bien qu'il semble que, dans ces cas, les cellules de Paneth apparaissent ou se développent secondairement.
- Enfin l'absence de cellules de Paneth dans le grêle s'accompagne de cryptes anormales et d'épithélium de surface anormal, l'explication pouvant être un manque de nutrition.

Ces arguments sont séduisants mais il existe une faille dans cette hypothèse : la prolifération cellulaire est également active dans l'estomac et le colon où on ne trouve pas de cellule de Paneth, de même que dans l'intestin grêle d'espèces telles que chien, chat, qui n'ont morphologiquement pas de cellules de Paneth reconnaissables.

De même que le rôle fonctionnel de la cellule de Paneth n'est pas établi, on a peu de connaissance au sujet du ou des facteurs qui régularisent la production et la diffusion des produits sécrétés par cette cellule. On a cependant mis en évidence l'existence d'une sécrétion mérocrine de granules dans les cellules de

Paneth de souris maintenues à jeun de 24 à 72 heures. Cette sécrétion active de base n'a pas été augmentée par l'alimentation dans les conditions expérimentales, mais elle a été stimulée par la pilocarpine et inhibée par l'atropine. Ces résultats ont été obtenus après des techniques isotopiques.

5°/ - Les cellules entérochromaffines -

La structure fine des cellules de Kultchisky du grêle est analogue à celle de ces mêmes cellules dans l'estomac et le colon.

Elles sont rapidement identifiées par leur aspect inversé par rapport aux autres cellules des cryptes et par leurs granules cytoplasmiques caractéristiques. Elles sont grossièrement triangulaires, la pointe tournée vers la lumière, mais ne l'atteignant pas. Elles apparaissent calées entre les moitiés basales des cellules adjacentes des cryptes. Elles ne possèdent pas de microvillosité.

Le noyau est situé dans la partie étroite et supérieure de la cellule et les granules cytoplasmiques sont localisés dans le cytoplasme basal, entre le noyau et la membrane basale. Ces granules, entourés d'une membrane sont très variables dans leur forme : ils sont le plus souvent ronds, mais peuvent être également elliptiques, ovalaires ou irréguliers. Ils sont également variables dans leur nombre : quelques cellules de Kultchisky en contiennent très peu, alors que d'autres en sont pleines.

On décrit aussi des mitochondries, des plages de réticulum endoplasmique granulaire et à surface lisse, et un appareil de Golgi supranucléaire.

Alors que les cellules de Kultchisky sont connues pour être riches en sérotonine, leur mécanisme exact de sécrétion est inconnu. On pense qu'elle est endocrine, mais une morphologie évidente de sécrétion active des granules cytoplasmiques n'a jamais encore été rapportée.

6°/ - Le chorion sous-épithélial ou lamina propria,

contient normalement :

- des plasmocytes
- des lymphocytes
- des éosinophiles
- des macrophages
- des fibroblastes
- des labrocytes

- des cellules réticulaires
- du muscle lisse
- du nerf sans myéline
- un endothélium capillaire et lymphatique.
- et également des éléments de tissu conjonctif non cellulaires variés.

La plupart des auteurs sont d'accord pour dire que les cellules inflammatoires de l'axe conjonctif de la villosité jouent un rôle important dans la protection de l'individu contre l'invasion par des substances ou des organismes étrangers.

Les plasmocytes en constituent le type cellulaire prédominant et ont une structure analogue à ceux des autres parties du corps.

DEANE a noté que les macrophages et les plasmocytes dans le chorion de la souris sont souvent en contact direct entre eux. Elle pense que ce contact étroit entre deux cellules peut se prêter au transfert de matériel étranger phagocyté du macrophage au plasmocyte, informant ainsi le plasmocyte des besoins en anticorps. Cela peut avoir un certain intérêt si l'on considère les observations antérieures de SCHOENBERG et collaborateurs concernant la communication directe par pont cytoplasmique entre les macrophages et les plasmocytes d'une part et entre les macrophages et les lymphocytes d'autre part, dans les ganglions du lapin.

Les macrophages du chorion, comme nous le verrons ont un rôle important dans l'absorption du fer.

CLARK a remarqué que les accumulations lymphoïdes situées près de la muqueuse intestinale de la souris sont moins définies que celles qui se trouvent dans d'autres tissus lymphoïdes tels que thymus et ganglions lymphatiques.

A l'opposé, les éléments de tissu conjonctif sont plus entremêlés dans le tissu lymphoïde du chorion sous-épithélial.

Les procès cytoplasmiques longs et minces de l'endothélium capillaire sont interrompus par des ouvertures ressemblant à des pores et dont le diamètre varie de 200 à 500 Å. Ces trous ne sont pas de véritables pores, mais ils sont, comme les pores nucléaires, portés par un diaphragme mince.

Les capillaires sont enveloppés par une membrane. Au contraire les lymphatiques n'ont pas d'ouverture dans leur cytoplasme et sont partiellement entourés d'une membrane basale.

La structure fine des autres éléments cellulaires tels que éosinophiles, fibroblastes, fibres nerveuses, etc... semble analogue à celle décrite dans les autres tissus.

Le chorion a cependant été assez peu étudié.

7°/ - La paroi intestinale -

Les publications sur la structure fine de la sous-muqueuse du grêle sont limitées aux descriptions des accumulations lymphoïdes chez la souris et des glandes de Brünner chez le chat, le cobaye et la souris.

L'épithélium des glandes de Brünner possède une évidente morphologie de potentiel sécrétoire élevé (abondants granules de sécrétion, réticulum endoplasmique élaboré). Cependant la structure fine de ces glandes varie beaucoup parmi les mammifères :

- des microvillosités sont retrouvées à la face apicale des cellules des glandes de Brünner chez le chat ; elles sont absentes chez le cobaye,
- il existe un réticulum endoplasmique granulaire élaboré chez le chat alors que chez le cobaye on n'a vu qu'un réticulum à surface lisse.

Sur le plan musculaire, on a noté des connections inter-cellulaires du muscle intestinal chez le chien, le rat et le chat. Des jonctions étroites qui ressemblent à celles des portions apicales de la membrane cytoplasmique latérale ont été régulièrement observées mais en quantité variée. On n'a pas découvert de desmosomes typiques reliant les cellules adjacentes du muscle lisse de la paroi intestinale. DEWEY et BAAR considèrent que ces jonctions étroites ou "nexuses" sont importantes pour la motricité du muscle lisse. Elles peuvent être en effet le lien de transmission de courant électrique d'une cellule musculaire à l'autre.

Enfin la structure des cellules séreuses recouvrant la surface externe de l'intestin a également été étudiée chez les seuls mammifères de laboratoire, mais pas chez l'homme. Il faut retenir de ces travaux la présence, dans ces cellules, de nombreuses vésicules petites et entourées d'une membrane qui peuvent indiquer un échange de substance avec la cavité péritonéale.

D.- LE RENOUELEMENT DE LA MUQUEUSE JEJUNALE OU TURNOVER -

Les données de l'histologie, de la microscopie électronique, comme celles de l'histochimie et de l'enzymologie ont permis de démontrer le mode de renouvellement de la muqueuse jéjunale. En effet cette muqueuse prolifère et évolue rapidement. Les cellules se divisent dans la basale de la crypte, migrent vers la surface de la villosité d'où elles paraissent être rejetées dans la lumière en arrivant au sommet de la villosité.

1°/ - Deux méthodes mettent en évidence ce phénomène de renouvellement :

- l'établissement de l'indice mitotique moyen c'est-à-dire le

.../...

rapport entre le nombre de cellules en division et la population totale. Les chiffres obtenus varient quelque peu selon les auteurs, d'une part selon que l'étude porte sur les muqueuses duodénale, jéjunale ou iléale, d'autre part et enfin selon l'espèce envisagée. Ainsi H. PADYKULA donne un indice de 1,11 % pour le jéjunum alors que dans le duodénum de l'homme et du rat il a été trouvé respectivement 2,92 et 3,07 %. Elle attribue ces différences à l'omission des prophases précoces et des télophases tardives dans l'étude qui lui a donné l'indice de 1,11 %.

LEBLOND et STEVENS trouvent chez le rat des chiffres de 1,57 % pour le duodénum, 1,35 % pour l'iléon.

- Le marquage des cellules épithéliales par la Thymidine tritiée (LEBLOND et MEISSIER) est la deuxième méthode qui permet de mesurer la durée de vie moyenne de ces cellules. Cette substance est en effet incorporée dans l'acide desoxyribonucléique et donne ainsi un marquage nucléaire permanent. Ce marquage a montré que, chez plusieurs rongeurs, il y a remplacement complet de l'épithélium en 3 jours.

Il est vraisemblable que l'épithélium intestinal humain est également en constant renouvellement. Les indices mitotiques calculés par BERTALANFFY et NAGY pour l'épithélium duodéal montrent que 2,92 % ($\pm 0,20$ %) des cellules sont en train de se diviser. En admettant une durée de mitose de 1 heure 13, ils ont déterminé que l'épithélium duodéal humain se renouvelle tous les 1,6 jour.

Cependant, si les deux méthodes révèlent une évolution très rapide de l'épithélium, leurs résultats sont quelque peu discordants quant au temps de renouvellement. Le taux est plus rapide avec l'indice mitotique qu'avec les isotopes. Ceci peut s'expliquer par une durée mitotique supposée trop courte et par les études tridimensionnelles. En effet il existe beaucoup plus de cryptes que de villosités. Beaucoup de cryptes n'ont pas de villosité à "alimenter" directement et ceci peut expliquer la différence du temps de renouvellement par comptage mitotique et du temps de migration cellulaire.

Cependant par des méthodes de marquage, une analyse dynamique horaire dans les cryptes a pu être effectuée :

- . LIPKIN, SHERLOCK et BELL ont trouvé un taux de naissance cellulaire dans l'iléon égal à 0,8 cellule sur 100 par heure.
- . SHORTER, MOERTEL, TITUS et REITENEIER ont obtenu dans les cryptes jéjunales, 1 cellule sur 100 par heure.

Parallèlement l'étude dynamique a permis d'établir un taux d'élimination horaire des cellules de la villosité : il est de 0,8 cellule par heure dans l'iléon et de 1 cellule par heure dans le jéjunum.

2°/ - La migration cellulaire

a été démontrée de manière excellente par LEBLOND et MEISSIER par le marquage, chez la souris.

Les cellules épithéliales (entérocytes et cellules à gobelet) trouvent leur origine dans la portion médiane de la crypte, migrent vers l'extrémité de la villosité et sont rejetées à l'apex de celle-ci. Les cellules éliminées s'accumulent dans la lumière, près de l'extrémité des villosités. Ceci est mis nettement en évidence dans une anse intestinale isolée : la lumière se remplit de cellules et de mucosités. Ainsi les cellules suivent un certain parcours, et leur durée de vie paraît dépendre du trajet à effectuer, la vie la plus longue appartenant au jéjunum où la distance de la crypte à la lumière via la villosité est la plus grande.

Un point important à considérer au cours de cette migration est la différenciation de l'épithélium.

En effet, au fur et à mesure que les cellules nouvellement formées émergent des cryptes vers les villosités, un changement rapide doit s'effectuer dans les cellules indifférenciées pendant qu'elles se transforment en cellules d'absorption, en cellules à gobelet, en cellules argentaffines. Par des méthodes histochimiques, on a mis en évidence l'acquisition brutale de divers types d'activités phosphatasiques des cellules d'absorption : L'absence de phosphatase alcaline dans la crypte et sa présence à la surface libre des entérocytes des villosités est un fait établi. Il existe une limite bien nette à la base des villosités, où les entérocytes riches en enzymes butent contre une zone où il y a beaucoup moins de précurseurs d'activité enzymatique.

Pour les autres enzymes, tels que estérase ou deshydrogénase succinique, la transition des cryptes aux villosités est plus douce que pour les phosphatases.

D'autre part, pendant la migration de l'entérocyte, on remarque une perte progressive de la basophilie et une augmentation de l'acidophilie. Les cellules cryptiques ont une basophilie cytoplasmique intense qui témoigne de la teneur élevée en acide ribonucléique des cellules jeunes en croissance.

Parallèlement à ce changement on a décrit des modifications dans le cytoplasme (PALADE). Dans la région des mitoses (les cryptes) le cytoplasme renferme de nombreuses granulations de ribonucléoprotéine libres, mais seulement quelques vésicules du réticulum endoplasmique. Au fur et à mesure que les cellules se différencient, le composant membraneux du réticulum endoplasmique s'élargit. Il y a davantage de granulations liées aux membranes et la concentration en granulations libres décroît.

Enfin la capacité plus grande pour les entérocytes du sommet de la villosité d'absorber les lipides a été rapportée aux

.../...

différences régionales des appareils de Golgi constatées par WEINER. Il a observé, par des techniques d'imprégnation à l'or, qu'il y avait une expansion progressive des appareils de Golgi au fur et à mesure de la migration.

La raison et le contrôle de cette migration des cellules épithéliales sont encore actuellement difficiles à comprendre. Le remplacement des cellules perdues et détruites serait une explication évidente. CROSBY pense que la cellule épithéliale des villosités est dans un état d'équilibre dynamique dans lequel la masse cellulaire totale reste constante tandis que, individuellement, les cellules sont continuellement perdues et remplacées. Il estime la masse cellulaire épithéliale à environ 750 grammes, et il en déduit que, si la durée de vie est de 3 jours, la masse cellulaire peut être sauvegardée par la production quotidienne de 250 gr. de cellules épithéliales.

Même sans s'appuyer sur ces considérations pondérales, l'apparence constante de la muqueuse du grêle dans des conditions normales implique un contrôle du turnover. La profondeur des cryptes est remarquablement constante de telle façon que le contrôle doit s'appliquer non seulement sur le taux de division mais aussi sur le déclenchement de la maturation. Ce contrôle est presque totalement inconnu. Il est certain que la muqueuse apparaît sensible au taux de la perte des cellules et à la longueur de la villosité : si les cellules sont perdues à un taux croissant, la longueur des cryptes et le taux de mitose peuvent augmenter également. Ceci suppose un rétro-contrôle (feed-back) sur les cryptes à partir de ce qui survient au sommet de la villosité.

Mises à part les conditions pathologiques (traumatisme de la muqueuse, résection, lésions sympathiques, dénutrition) un facteur influe de façon certaine sur le turnover : l'état de la flore intestinale : les animaux élevés dans des conditions exemptes de germes présentent un intestin grêle anormal avec cryptes courtes, villosités très longues, pauvres en lymphoïdes et en éléments inflammatoires, et enfin une dynamique épithéliale caractérisée par un taux très réduit de régénération et un cycle de migration plus lent. Une preuve de cette action de la flore a été apportée par KENWORTHY et ALLEN qui après avoir élevé un porc dans des conditions exemptes de germes l'ont replacé brusquement en milieu septique (en l'occurrence une porcherie). La muqueuse jéjunale de ce porc qui présentait d'abord l'aspect décrit plus haut a montré après son retour en milieu septique les phénomènes suivants :

- allongement des cryptes
- augmentation des mitoses
- raccourcissement des villosités,

aspect traduisant un turnover cellulaire très rapide.

Ainsi le turnover possède sous sa dépendance la forme de la villosité. Il a été montré que la cessation de la division cellulaire par irradiation ou drogue **antimitotique** entraînait un effondrement de la villosité. Les villosités sont en effet très plastiques et peuvent rapidement changer de forme et de dimension : la balance entre production et perte des cellules paraît être déterminante sur la forme de la villosité :

- la première réponse à une baisse du nombre des cellules épithéliales adultes est le passage pour les villosités de l'aspect digitiforme à l'aspect en feuilles (cet aspect requiert 25 % du nombre des cellules originales).
- Un degré de plus amène à l'aspect cérébriforme (lorsque ne sont conservés que 12 % des cellules).
- Enfin les villosités sont plates lorsque seulement 3 % de la population originale sont conservés pour les recouvrir. (CRAEMER 1966).

Avant d'aborder l'étude de la muqueuse jéjunale atrophiée et les troubles que cette lésion entraîne, il nous reste à examiner l'activité de cette muqueuse à l'état normal en ce qui concerne l'absorption. Les données de l'histo-chimie et de la cytochimie ont permis de grands progrès dans l'étude de celle-ci.

E.- ANALYSE HISTO-CHIMIQUE DE L'EPITHELIUM JEJUNAL NORMAL.

Elle consiste essentiellement en différentes techniques pour la localisation de certaines substances dans l'épithélium du grêle d'abord, dans les cellules ensuite. Sans insister sur les méthodes employées par les chercheurs, on peut citer les principales substances explorées :

- l'acide ribonucléique et les ribonucléoprotéines. (Bleu d'éosine Méthylène, Ribonucléase, Métachromasie par bleu de Tolnidine, Vert Méthyl pyronine).
- Les polymucosaccharides (Periodic acid Schiff, Métachromasie).
- Phospholipide (hoematin - acid).
- Lipides (Soudan noir B).
- certains enzymes, objectivés par leur activité :
 - . Adénosine triphosphatase à différents pH
 - . Phosphatases acides
 - . Phosphatases alcalines

- . Succino-deshydrogénase
- . Lactico-deshydrogénase
- . Lévrine amino-peptidase
- . Cytochrome oxydase
- . Estérase

1°/ - Données histo-chimiques de l'épithélium jéjunal -
Localisation des activités enzymatiques :

Les travaux de H. PADYKULA ont permis de localiser certaines activités histo-chimiques dans la muqueuse. Ce sont eux qui ont mis en évidence les modifications cytochimiques de l'entérocyte au cours de sa migration de la crypte vers la villosité (acquisition d'activité phosphatasique en milieu alcalin, succino-deshydrogénasique, estérasique, diminution de la basophilie et de la teneur en acide ribonucléique) modifications vues plus haut, dans l'étude du turnover.

a) - L'activité estérasique :

se situe principalement dans l'épithélium de la villosité. Une coloration cytoplasmique intense se produit après une courte incubation. L'épithélium des cryptes est beaucoup moins actif, et c'est au cours de la migration des cellules qu'apparaît uniformément et rapidement une plus grande capacité d'hydrolyser de courtes chaînes d'esters.

Dans le chorion et la musculaire muqueuse, le niveau d'activité estérasique est bas.

b) - Activité phosphatasique vis-à-vis de l'Adénosine-tri-phosphorique :

Dans l'épithélium des cryptes et de la villosité il y a une activité Adénosine-tri-phosphatasique qui se manifeste sous forme de bâtonnets délicatement colorés et de granulations. Mais en outre les entérocytes de la villosité montrent une plus forte activité à leur surface libre. La réaction colorante représente une participation de la phosphatase alcaline dans la déphosphorylation de l'A.T.P. Le muscle lisse du chorion et de la muscularis mucosae, et un peu d'endothélium sont également réactifs.

c) - Activité phosphatasique acide.

On trouve dans la muqueuse normale trois foyers d'activité :

- l'épithélium d'absorption de la villosité
- l'épithélium du fond des cryptes (on verra que les cellules de Paneth font discuter leur rôle dans cette activité)
- des cellules éparpillées du chorion.

.../...

Dans l'entérocyte de la villosité, le produit de réaction se localise presque exclusivement dans le cytoplasme supranucléaire, juste en dessous de la bordure en brosse. Dans la crypte, la plus grande partie de l'épithélium n'a pas cette activité. Cela sous-entend donc qu'une maturation doit se produire rapidement lors de la migration.

On a remarqué dans certains cas que les cellules situées à l'apex de la villosité n'avaient pas cette activité enzymatique.

d) - Activité phosphatasique alcaline.

Il existe une localisation discrète de cet enzyme au bord libre des cellules épithéliales de la villosité. Mais il ne se retrouve pas dans la crypte.

Certains vaisseaux sont réactifs et le chorion est marqué par une coloration étendue.

e) - Activité succino-deshydrogénasique.

Cette activité oxydative est retrouvée de façon plus importante dans l'épithélium villositaire que dans celui de la crypte. Il s'agit d'une activité enzymatique mitochondriale comme nous le verrons plus loin.

2°/ - Teneur cytochimique et enzymatique des diverses cellules de l'épithélium jéjunal.

a) - Dans l'entérocyte, cellule d'absorption :

1.- Enzymes liés aux membranes :

Ce sont l'adénosine-tri-phosphatase, la leucinaminopeptidase et la phosphatase alcaline. Cette phosphatase alcaline a été démontrée non spécifique : en effet WATANABE et FISHMANN utilisant la L. Phenylalanine comme inhibiteur (Elle supprime presque complètement la phosphatase alcaline intestinale) ont montré que l'activité vis-à-vis de l'adénosine triphosphorique se réduisait de façon importante. Ceci suggère qu'une grande partie de cette activité est dûe à la destruction du substrat par une activité phosphatasique alcaline qui est donc non spécifique.

Au niveau de la bordure en brosse, la membrane des microvillosités est composée, on l'a vu, d'une fine couche extérieure de polymucosaccharides qui correspondent à une Periodic Acid Schiff-réaction positive. La découverte structurale de ce composant correspond bien aux récents concepts biochimiques de CRANE.

En dessous de cette couche se rencontre une zone où il n'est pas trouvé d'activité enzymatique, mais qui est formée d'une double couche de protéines séparée par une mince couche lipidique (probablement des phospholipides). La coloration de cette zone protéinique est exclusivement celle des muco-protéines. La bandelette terminale n'est composée que de protéines (apparaissant à la ninhydrin-Schiff-réaction).

Enfin il faut noter que la réaction P.A.S. positive de la bordure en brosse est résistante à la digestion diastasique et qu'aucune métachromasie n'est observée avec les colorations à la Thiazine. Ainsi, beaucoup de chercheurs sont d'accord pour interpréter cette réaction comme due aux mucopolysaccharides neutres.

2.- Enzymes lysosomiques.

Les activités hydrolasiques acides lysosomiques qui peuvent être démontrées ne le sont que dans une zone étroite, bien définie, de granulations : juste au-dessous de la membrane terminale. Cette localisation, retrouvée chez l'homme, est plus dispersée chez la souris.

3.- Enzymes mitochondriaux.

Deux sont facilement localisés en fins bâtonnets arrangés en 3 couches, ce sont la succinodeshydrogénase et la cytochrome oxydase. Les zones où on les trouve correspondent à la distribution schématique de la masse des mitochondries, séparée par l'appareil de Golgi et le noyau.

L'adénosine triphosphatase est beaucoup plus difficile à situer avec précision : les diffusions artificielles sont inévitables avec la méthode de PADYKULA.

Enfin, on peut localiser aux mitochondries beaucoup d'enzymes oxydo-réducteurs liés aux coenzymes dans la mesure où ils ne sont pas solubles.

4.- Enzymes de l'appareil de Golgi.

Chez le rat et la souris, il a été mis en évidence au niveau de l'appareil de Golgi une forte activité Thiamine-pyrophosphatasique. Les réactions pour cet enzyme sont faibles ou absentes dans l'entérocyte absorbant mature de l'homme (ce qui contraste, on le verra avec les cellules cryptiques). De même, élevée chez le rat, faible chez l'homme, il existe une activité phosphatasique alcaline.

La phosphatase acide, très occasionnelle dans l'appareil de Golgi peut être rendue évidente en prolongeant le temps d'incubation.

Il existe dans l'appareil de Golgi une faible réaction P.A.S. positive. On pense qu'elle est due aux polymucosaccharides non digestibles. En effet cette zone de Golgi paraît bien intéressée par le stockage ou la synthèse des glucoprotéines ou des mucopolysaccharides, comme le fait penser l'apparition de glucose marqué dans l'appareil de Golgi dans les minutes qui suivent son administration.

Cependant la réaction P.A.S. positive pourrait être également expliquée par la présence possible de lipides non saturés dans les lamelles de Golgi (GRAUMAN). En effet la réaction positive au noir soudan B reflète la présence de lipides.

5.- Enzymes du réticulum endoplasmique.

Dans la partie apicale de l'entérocyte le réticulum endoplasmique est siège d'activité glucose-6-phosphatasique et estérasique non spécifique.

Autre caractère : La méthode au vert-méthylpyronine (PADYKULA) ne donnant qu'une faible coloration signifie un taux bas d'acide ribonucléique, au contraire du taux élevé des cellules cryptiques.

b) - Dans les cellules cryptiques indifférenciées, on a vu, lors du turnover, les phénomènes de maturation.

Ces phénomènes tendaient à équiper la cellule d'un matériel enzymatique qui la rendait apte à sa fonction d'absorption. Cependant le devenir de la Thiamine-pyrophosphatase est différent de celui des autres enzymes : elle diminue dans les zones de différenciation indiquant un gradient inverse dont la signification est inconnue.

Cette modification s'effectue parallèlement à l'incorporation décroissante de l'uridine du réticulum endoplasmique, incorporation démontrée par les méthodes isotopiques. Ce dernier fait aboutit à une réduction de la synthèse de l'acide ribonucléique, lequel concorde avec une baisse de la basophilie.

Mis à part le rôle de la cellule cryptique dans le turnover, TRIER a démontré une autre activité fonctionnelle de cette cellule : par des biopsies de muqueuse jéjunale chez des volontaires sains il a montré l'existence d'une sécrétion mérocrine et apocrine après administration de pilocarpine.

- ENZYMES et SUBSTANCES CHIMIQUES de l'ENTEROCYTE -

ELEMENTS STRUCTURAUX	ENZYMES	SUBSTANCES CHIMIQUES	REACTION EMPLOYEE
Bordure en brosse	- Phosphatase alcaline non spécifique - Adénosine triphosphatase - Leucine aminopeptidase	- Mucopolysaccharides - Phospholipides - Protéines	- P.A.S. - Acide hématéine - Ninhydrin schiff.
Bandelette terminale	-	- Protéines	- Ninhydrin schiff.
Lysosomes	- Phosphatase acide non spécifique - β glycuronidase - N-Acétyle- β-glyco-aminidase - E 600-résistant Estérase	-	-
Mitochondrie	- Succinate deshydrogénase - Cytochrome oxydase - Adénosine tri-phosphatase	- Phospholipides	- Acide hématéine
Golgi	- Thiamine pyro-phosphatase	- Mucopolysaccharides - Lipides	- P.A.S. - Soudan Noir B
Noyau	-	- D.N.A.	- Feulgen
Réticulum Endoplasmique	- Estérase non spécifique - Glucose-6-phosphatase	- R.N.A.	- Vert Méthyl pyronine - Digestion par ribo-nucléase.

Tableau extrait du travail de PAERSE et RIECKEN : Histology and cytochemistry of the cells of the small intestine - B.M.B. - 23.3.Sept.67.

- c) - Les cellules à gobelet (caliciformes) produisent et sécrètent la mucine.

Cette cellule est le siège d'une réaction P.A.S. positive et diastase-résistante.

La γ métachromasie des granules par le bleu de Toluidine correspond à l'incorporation de soufre (S^{35}) comme le montrent les techniques isotopiques. Ces études ont permis de conclure à la présence dans ces cellules de polymucosaccharides soufrés. La radioactivité est d'abord détectée dans la région supra-nucléaire, (c'est-à-dire dans l'aire de l'appareil de Golgi). Comme dans l'entérocyte du rat, l'appareil de Golgi de la cellule caliciforme du même animal possède une abondante thiamine-pyrophosphatase et un peu moins de phosphatase acide.

Dans les stades ultérieurs le S^{35} est retrouvé dans la partie distendue de la cellule, ce qui suggère que les produits de sécrétion sont élaborés à partir de l'appareil de Golgi. Cette suggestion concorde avec les constatations de microscopie électronique.

Enfin GRAUMANN a remarqué des différences dans les caractéristiques chimiques de la mucine selon la race animale. Ainsi les herbivores auraient une mucine acide et les carnivores une mucine neutre.

- d) - Les cellules de Paneth.

présentent des problèmes non encore résolus sur le plan cytochimique. Les granules de sécrétion que l'on a vus assez abondants dans la région apicale de la cellule ont été l'objet de nombreuses recherches. TAYLOR et FLAA, en 1964 RIECKEN et PAERSE en 1966 ont étudié la membrane de ces granules et ont suggéré qu'elle était fabriquée à partir d'un complexe neutre d'hydrate de carbone et de protéine associé avec des phospholipides.

GRAUMANN en 1964 a rapporté la présence dans ces granules d'un matériel P.A.S positif et diastase-résistant dans différentes espèces. MIDORIKAWA et EDER en 1962, RIECKEN et PAERSE en 1966 ont montré la présence de grandes quantités d'un métal lourd dans les granules. Au spectrophotomètre ce métal a été reconnu comme du zinc. RIECKEN et PAERSE ont montré chez le rat que les zones où se trouve le zinc seraient les zones inverses de celles où l'on reconnaît l'activité lysosomale. Celle-ci en effet siègerait au-dessus du noyau et diminuerait progressivement en allant vers l'apex.

Il a cependant été avancé que les granulations de la cellule de Paneth qui remplissent au maximum les critères cytochimiques des lysosomes, participeraient à la sécrétion dans le grêle des enzymes lysosomiaux. Cette interprétation est un peu discordante avec celle de BEHNKE et MOE qui n'ont pas pu démontrer par la cytochimie électronique d'activité phosphatase acide dans les granules ou leurs formes de transition. Cette activité n'était localisée que dans les corps denses situés au-dessus du noyau.

A l'opposé de cette activité phosphatase acide qui n'a pu être retrouvée dans les granules de la région apicale on a observé dans cette région des activités lysosomiales E-600 résistantes et estérases. Mais on ignore si ces résultats ne sont pas le fait d'une localisation fautive ou d'une inhibition inefficace ou des deux.

Actuellement donc, si les rapports entre les granules et les lysosomes peuvent être présumés étroits, il reste, pour classer les granules comme lysosomiaux, à montrer par des techniques cytochimiques électroniques que l'activité de l'enzyme spécifique est associée aux granulations.

e) - Les cellules de Kultschitsky :

possèdent chez l'homme un équipement enzymatique comportant :

- les enzymes lysosomiaux
- la phosphatase alcaline associée à la membrane
- la Thiamine pyrophosphatase dans l'appareil de Golgi
- en plus, des estérases et enzymes oxydo-réducteurs.

La caractéristique cytochimique de ces cellules est de contenir la 5-hydroxy-tryptamine isolée en 1952 par ERSPAMER et ASERO. On pense que la sécrétion de cette 5-HT est totalement extra-luminale et qu'elle s'exerce seulement sur le tonus musculaire du grêle. Il semble bien que l'augmentation de l'activité du grêle, pour une cause quelconque, entraîne un taux plus élevé dans le sang de 5-HT. Mais les effets des différents stimuli (stress, anxiété, excitation du grêle) sur cette augmentation de la 5-HT dans le sang, n'ont pu être évalués.

II.

- RAPPEL DES PROCESSUS D'ABSORPTION -

=====

Avant d'en venir à l'étude de la pathologie de la muqueuse jéjunale atrophiée, il faut, pour mieux comprendre les différentes malnutritions, envisager l'importance de cette muqueuse dans l'absorption. Aussi rappellerons-nous assez succinctement les divers mécanismes d'absorption connus ou supposés des hydrates de carbone, des lipides, des protéines, mais également de diverses substances dont la carence entraîne des troubles de malabsorption particuliers : Acide folique, fer, Magnésium, Calcium, eau et différents autres électrolytes.

Cependant la pénétration de ces substances dans les cellules de la muqueuse, puis leur transport jusqu'au sang du système porte et aux lymphatiques restent le chapitre le plus mal connu de la digestion .

La digestion préalable des aliments par la mastication, l'action de la salive, du suc gastrique, des enzymes pancréatiques de la bile, puis du suc intestinal lui-même amènent jusqu'à la cellule intestinale les éléments à absorber. Nous n'insisterons pas sur le suc intestinal, sécrété par les glandes de Brünner et de Lieberkühn, la sécrétion lieberkühnienne semblant seule fournir les enzymes (entérokinase, amylase, lipase, aminopolypeptidase, maltase, lactase, etc...) Cette sécrétion est classiquement réglée par 3 facteurs :

- mécanique (la simple mise en place d'un ballonnet dans l'intestin provoque une sécrétion abondante),
- nerveux (l'excitation du pneumogastrique provoque une réponse quasi exclusive des glandes de Brünner).
- humoral (un agent spécifique, né dans la muqueuse intestinale serait le principal régulateur : l'entérocrinine).

Enfin l'absorption elle-même, dont les mécanismes comportent de nombreuses inconnues, rentre dans le cadre d'un phénomène biologique très général : "le transport de membrane" dont les processus peuvent être la diffusion passive, le transport facilité ou le transport actif.

- La diffusion passive réalise le passage d'une molécule à travers une membrane d'un milieu où la concentration chimique, la charge électrique sont élevées vers un milieu de concentration

.../...

chimique plus basse ou de charge électrique plus faible ou opposée. Ce transport se fait donc dans le même sens que les gradients chimique ou électrique et n'exige pas de dépense d'énergie.

- Le transport actif nécessite une cellule susceptible d'effectuer un travail métabolique permettant des mouvements de substance dans le sens opposé aux gradients. Ce mode de transport comprend deux phénomènes particuliers : la sélectivité habituelle du mouvement qui se produit dans l'absorption dans le sens muqueuse-séreuse ; la stéréospécificité des molécules transportées qui explique qu'une modification de configuration spécifique, tel le changement de position d'un groupement hydroxyle, puisse modifier le transport actif de cette cellule.

- Le transport facilité enfin ressemble à la diffusion parce que les mouvements se font dans le sens des gradients. Cependant il en diffère parce que la vitesse du transport dépasse de loin celle qu'on peut attendre des propriétés physiques du système.

Ces différents mécanismes de transport de membrane sont vraisemblablement ceux qui président à l'absorption.

A.- ABSORPTION DES HYDRATES DE CARBONE -

Les actions enzymatiques de la Ptyaline, du suc pancréatique, l'hydrolyse que peut entraîner le séjour prolongé dans le milieu acide gastrique, l'action des enzymes intestinaux, transforment les amidons poly et disaccharides en monosaccharides absorbables. Cependant la cellule épithéliale jéjunale participe à cette digestion, avant de jouer son rôle d'absorption. En effet il a été montré que l'hydrolyse des disaccharides (et même des peptides) est partiellement un processus intra-cellulaire.

L'activité hydrolytique du suc intestinal est insuffisante pour expliquer la rapide disparition des disaccharides de la lumière intestinale. Les expériences (in vitro) de FRIEDHANDLER et QUASTEL ont montré une hydrolyse intracellulaire des sucres.

MILLER et CRANE pensent que l'hydrolyse des disaccharides se produit dans la membrane de la bordure en brosse. En effet cette membrane contient des activités maltase, lactase, invertase, isomaltase, en plus de la Phosphatase alcaline et de la Leucine aminopeptidase.

La bordure en brosse, d'autre part, toujours pour CRANE, contient la totalité des processus d'absorption des sucres. En effet, les diverses expériences, corroborées par les techniques isotopiques montrent que les plus hautes concentrations de sucre sont trouvées dans la cellule épithéliale, alors que ce même sucre vient de la lumière où il est à basse concentration. Ce qui arrive après ce passage au glucose (conversion en phosphate-ester, forma-

tion à partir d'autres sources du métabolisme des glucides) dépend d'un processus métabolique et non d'un processus d'absorption spécifique.

Ainsi le rôle digestif de la bordure en brosse, sa fonction d'absorption vis-à-vis des glucides, associés aux données de la microscopie électronique qui nous a montré l'existence de "la jonction étroite" au niveau de la bandelette terminale ont permis de considérer la région de la bordure en brosse comme un sous-compartiment de la cellule. Cette région peut, par des moyens appropriés, être séparée du reste de la cellule (chez les animaux de laboratoire) et fournir des préparations exemptes des autres éléments de la cellule. Ainsi ROBERT K. et CRANE ont-ils pu décrire une "conception de la maladie de la membrane de la bordure en brosse", en s'appuyant sur les données de l'absorption des sucres.

Il est donc prouvé que cette absorption se fait contre un gradient de concentration et que la bordure en brosse y joue le rôle essentiel. Mais quels sont les mécanismes de cette absorption ?

- La phosphorylation était jusqu'à ces dernières années le mécanisme communément admis. La phosphorylation du glucose était catalysée par l'hexokinase tandis que la déphosphorylation se faisait grâce à la glucose-6-phosphatase. Dans cette hypothèse le glucose entrant dans la cellule est converti en glucose-phosphate qui ne peut pas diffuser hors de la cellule et qui, en conséquence, créerait un gradient favorisant l'entrée du glucose libre dans la cellule. A la surface opposée de la cellule la déphosphorylation favoriserait la sortie du glucose libre complétant ainsi le processus de transport.

- 1.- $\text{Glucose} + \text{Adénosine-triphosphate} + \text{Hexokinase} \rightarrow \text{Glucose-6-phosphate} + \text{Adénosine diphosphate}.$
- 2.- $\text{Glucose-6-Phosphate} + \text{Glucose-6-Phosphatase} \rightarrow \text{glucose} + \text{phosphate inorganique}.$

seraient donc les formules présidant à ce processus. Les enzymes en cause ont d'ailleurs été retrouvés dans la muqueuse intestinale.

En fait cette théorie de la phosphorylation n'est pas démontrée. Elle est même battue en brèche à de nombreux titres :

- il est démontré que la réaction utilisant l'hexokinase n'est pas le premier stade de pénétration du sucre dans la cellule,
- que la concentration de certains phosphates organiques de l'intestin augmente pendant l'absorption du glucose.
- en outre, une des assises de la théorie était l'inhibition de la réaction par la phlorizine que l'on pensait être un inhibiteur spécifique de la phosphorylation. Or, il est admis que cet

inhibiteur n'a pas de spécificité et peut interférer dans d'autres réactions. Son action n'apporte donc aucune preuve à la théorie de la phosphorylation.

- Enfin le remplacement d'un groupement OH par un H rend certains sucres inaptes à la phosphorylation. Or, deux sucres de ce type peuvent être absorbés contre un gradient de concentration.

Cette hypothèse apparaît démodée. Mais il n'existe encore aucune certitude quant aux mécanismes d'absorption des sucres.

La spécificité d'absorption des différents sucres ne peut être affirmée. En effet, glucose et galactose sont absorbés à des taux semblables, beaucoup plus vite que la mannose, le fructose occupant une place intermédiaire. De petits changements moléculaires semblent entraîner des grands changements dans l'absorption. On a donc pu insister sur le rôle important de la structure stéréochimique des sucres, les critères d'absorption résidant en l'existence du noyau pyranosique avec un carbone surajouté en C₅ et un groupement OH en C₂. En fait, restent alors inexpliqués le transport rapide du D-xylose (pentose n'ayant pas le C en C₅) et celui du D-mannose qui ne possède pas d'OH en C₂.

Le phénomène de compétition dans l'absorption prête également à discussion. CORI avait montré l'interférence entre glucose et galactose (l'absorption de l'un pouvant être réduite par la présence de l'autre). JORGENSEN, LANDAU et WILSON avaient conclu que tous les sucres transportés étaient en compétition pour un même périple d'absorption. Cependant on trouve dans la littérature des résultats de travaux extrêmement différents à propos de ces phénomènes compétitifs. On a même envisagé des périples autres pour le glucose et pour le galactose.

Un processus paraît probable, quoique encore à étudier. C'est la dépendance ionique de l'absorption des sucres. En effet, il semble bien que cette absorption soit influencée par la concentration des ions, spécialement du sodium. L'ouabaïne, inhibiteur des mouvements sodiques dans divers tissus (comprenant l'intestin), inhibe également l'absorption des sucres. Mais ce système d'interaction du sodium et du sucre transporté n'est pas encore compris. Il est certain que le sodium n'intervient pas dans le seul transport des sucres, mais dans de nombreux autres processus de transport. Mais il semble assuré également que le transport du sucre dépend moins de la concentration des autres ions. Le remplacement de l'ion Na⁺ par du Li⁺ ou du Mg⁺⁺ arrête l'absorption. Le K produit des effets variables. Tantôt il stimule, tantôt il inhibe. Il ne semble donc pas affecter le transport spécifique, mais stimuler le métabolisme du glucose. La variabilité de son action peut s'expliquer par le rôle associé du sodium et le taux du rapport sodium-potassium.

Sur la base de toutes ces données est née une hypothèse de mécanisme d'absorption des sucres (CRANE - CZAKY).

Elle supposerait l'existence d'un "messenger", composant mobile de la membrane cellulaire, possédant des groupes chimiques spécifiques sur lesquels la molécule de sucre peut être attachée. Le complexe sucre-messenger diffuserait et traverserait ainsi la barrière lipidique de la membrane, le sucre étant ensuite libéré dans la cellule. Un tel processus peut rendre compte des caractéristiques de spécificité, de saturation, de compétition, qui régissent l'absorption des sucres. Mais ce messenger n'a jamais été isolé et sa nature est inconnue.

Cependant un messenger fonctionnant comme on l'a décrit plus haut pourrait équilibrer les concentrations du sucre luminal et intracellulaire. Pour concentrer le sucre dans la cellule il faut que le messenger soit couplé à une source d'énergie. Le Na^+ pourrait participer à cette étape. CSAKY a d'ailleurs suggéré que le Na^+ est nécessaire à l'utilisation de l'A.T.P., en influençant probablement l'activité d'une Adénosine-triphosphatase de la membrane. Le Na assurerait donc l'énergie à partir de l'A.T.P., mais on ignore comment cette énergie pourrait être appliquée au transport du sucre.

CRANE émet en outre l'idée que le mouvement du sucre est dépendant du gradient du sodium à travers la membrane. Il suggère qu'un complexe Na-sucre-Messenger fait mouvement à travers la membrane en réponse à une différence de concentration entre sodium luminal et sodium cellulaire, cette différence étant maintenue par une pompe sodique énergico-dépendante qui ramène le sodium dans la lumière intestinale.

La concentration du sodium influence, d'après CRANE, l'affinité du messenger pour le sucre ; une concentration sodique basse dans la cellule entraînant une diminution de cette affinité, le sucre pourrait ainsi se dissocier du messenger ce qui expliquerait l'accumulation du sucre dans la cellule, contre un gradient de concentration.

Cependant, toujours d'après CRANE, on peut considérer 2 processus d'entrée dans la cellule intestinale pour les sucres :

- l'un dépendant du Na. Il serait spécifique du noyau pyranosique
- l'autre indépendant du Na.

Tous ces processus, rappelons-le, ne sont actuellement qu'hypothétiques.

B.- ABSORPTION DES LIPIDES.

Elle représente un cas privilégié à observer car elle réalise un phénomène directement figuré. CERF a pu l'étudier en partie dans le service du Pr. DEBRAY par la méthode suivante :

.../...

- Mise en place de la sonde
- Prélèvements effectués, les sujets étant à jeun depuis 12 à 14 heures : un ou deux fragments serviront de témoins
- Un repas test est ensuite introduit par la sonde même dans la lumière intestinale. Ce repas comporte 50 ml. d'une émulsion contenant 60 % d'huile de maïs, 20 % de dextrose et 20 % d'eau ;
- Les prélèvements sont ensuite effectués à environ 5, 15 et 30 minutes après introduction du repas-test. Certains sujets ont subi des prélèvements à des moments quelque peu différents (45, 70, 120ème minute). Il n'a pas semblé que des délais plus prolongés apportent des renseignements supplémentaires.
- Les prélèvements ont été fixés au formol neutre à 10 % puis coupés à la congélation et colorés au Soudan III.
- Il faut noter enfin que les sujets étudiés, (nous en avons retenu 84) présentaient des affections disparates : sujets normaux 6, pancréatites 5, hépatopathies chroniques 7, affections gastriques gastrectomisées 18, lésions du grêle 6, sprue 5, diarrhées non spécifiques 22, dysprotidémie 1, anémie 5.

Cette étude a permis de noter certains faits :

- chez le sujet à jeun, il se confirme que à l'état normal, on ne retrouve pas d'inclusion lipidique. La présence de ces inclusions doit être considérée comme pathologique, à condition bien entendu que le jeûne ait été effectivement respecté. En revanche on observe à l'état de jeûne et chez le sujet normal un grand nombre de cellules histiocytaïres bourrées de substance soudonophile. La présence de ces lipophages, signalée par d'autres auteurs, ne s'explique nullement dans l'état actuel des choses. S'agit-il de formes de stockage ou d'excrétion de lipides endogènes. L'instillation du repas d'épreuve ne modifie ni le nombre, ni la morphologie de ces lipophages.
- L'étude de l'absorption d'après la technique de CERF ne permet pas de prendre parti pour ou contre l'existence d'une absorption des lipides sous forme particulière.

L'apparition des vacuoles lipidiques au sein de la cellule intestinale s'observe au bout de 5 à 10 minutes. Ce délai est constant. Les vacuoles apparaissent à environ 1 micron sous la bordure en brosse, au-dessous de la bandelette terminale des électroniciens. Ce sont des gouttelettes lipidiques fines qui peuvent apparaître en électronique comme un fin brouillard (SAMLOFF).

Cette absorption se fait de façon focale. Dans certaines régions en effet les cellules ont un fonctionnement parfaitement synchrone, si bien que l'apparition des lipides réalise un véritable "front d'invasion". Mais à côté de ces zones actives, existent des zones sans absorptions, parfois dans la même villosité, parfois au niveau de la villosité voisine. La signification

.../...

de ce manque d'homogénéité a été discutée : la moindre activité du pied des villosités pourrait s'expliquer par un équipement enzymatique moins complet dans les cellules immatures . L'existence de villosités alternativement actives et au repos pourrait relever de différents mécanismes :

- répartition non homogène du repas d'épreuve,
 - ou plutôt existence de territoires fonctionnellement exclus, cette exclusion fonctionnelle ouvrant la discussion de ses rapports avec la motricité du grêle et plus particulièrement de la musculaire muqueuse, le tonus de cette muqueuse pouvant conditionner les mouvements de la lymphe et par conséquent la dynamique de l'absorption lipidique.
- A 15 ou 20 minutes on note la progression des particules lipidiques qui confluent jusqu'à la zone périnucléaire au delà de laquelle les vacuoles vont filer dans l'espace intercellulaire. On note également sur les fragments prélevés à ce temps que l'absorption semble se faire par vagues successives : sur les préparations histologiques se dessinent deux bandes d'absorption séparées par une zone ne contenant pas d'inclusions lipidiques. Cette constatation pose le problème du mécanisme de la resynthèse et du transport des lipides dans la cellule elle-même. On peut penser que la première vague d'absorption épuise les disponibilités enzymatiques de la cellule et que la reprise de l'absorption ne peut se faire qu'après cette recharge effectuée. Cette discontinuité dans le transport intracellulaire des lipides ne cadre pas avec la notion d'une simple diffusion depuis leur lieu de synthèse jusqu'à la sortie de la cellule.
- Dès la 30ème ou 40ème minute, parfois plus tôt les lipides absorbés passent dans le chorion. Ce passage se ferait sous forme de chylomicrons formés par la muqueuse intestinale elle-même.

Ce travail utilisant une technique simple a permis de constater certains faits, les uns confirmant des notions connues, les autres complétant les connaissances antérieures. Le mécanisme de cette absorption des lipides a fait l'objet de nombreux travaux dont il ressort que :

. La digestion qui hydrolyse et émulsionne les graisses ne commence réellement que dans l'intestin puisque la lipase gastrique n'agit qu'à un pH existant rarement dans l'intestin. Elle se fait à l'aide d'une série d'enzymes ou hormones dont certains sont hypothétiques : cholécystokinine, pancréazymine, sécrétine, hépatocrinine, entérocrinine.

. Les lipides sont absorbés dans la cellule intestinale contre un gradient actif. VERZAR, FRAZER, BERGSTROM et BORGSTROM pensent que 60 % des graisses sont hydrolysées, 30 % le sont partiellement et 10 % restent sous forme de tri-glycérides. Les acides gras libres représentent donc le produit principal absorbable de la digestion des lipides.

. PALEY et CARLIN ont montré que les lobules graisseux sont littéralement engouffrés dans les microvillosités et passent dans le cytoplasme : c'est la pinocytose.

. ASHWORTH a mis en évidence l'existence d'une petite zone de la membrane cellulaire où les particules graisseuses ne peuvent être retrouvées (constatation confirmée par le travail de CERF). Ce phénomène peut s'expliquer de deux façons : soit que les particules transitent trop vite dans cette zone, soit qu'entre en jeu un mécanisme de transfert biochimique.

. Une fois que glycérides et acides gras libres ont pénétré dans la cellule épithéliale, survient une rapide transformation biochimique grâce à laquelle tous les glycérides sont hydrolysés en acide gras et glycérol. La resynthèse des tri-glycérides s'opère alors également rapidement pour leur transport dans la circulation générale par les lymphatiques et le sang portal. Bien que la preuve de certains stades intermédiaires ne soit pas encore affirmée, un grand nombre de recherches a conduit à accepter cette suite de phénomènes :

DINELLA, MENG et PARK ont chimiquement identifié une lipase active de la muqueuse intestinale.

JOHNSTON a démontré l'aptitude de la muqueuse intestinale à hydrolyser les triglycérides en acides gras.

La resynthèse des triglycérides, déjà pressentie par VERZAR, a été confirmée : elle se ferait à partir du L glycérophosphate selon le schéma suivant :

- acide gras + co-enzyme + énergie → acides gras activés
- 2 acides gras activés + glycérophosphate → acide phosphatidique
- acide phosphatidique + phosphatase (déphosphorylation) → diglycérider.
- Diglycérider + acide gras activé → Triglycérider.

En outre, diglycérides et acide phosphatidique peuvent être convertis en divers phospholipides.

Au cours de l'absorption des graisses on a remarqué l'augmentation des phospholipides intestinaux, ce qui a fait dire à VERZAR qu'ils étaient essentiels pour l'absorption des acides gras. En fait leur taux serait trop faible pour que l'augmentation des phospholipides soit le phénomène essentiel et il semble bien que les acides phosphatidiques seraient les seuls phospholipides dont le "turnover" est accéléré au cours de la biosynthèse des triglycérides qui accompagne l'absorption des graisses (JOHNSNTON et BEARDEN).

Dès que les triglycérides ont été resynthétisés, ils sont prêts à passer dans la circulation générale. Des explorations isotopiques ont démontré que les triglycérides contenant des acides gras de plus de 16 atomes de carbone se dirigent vers les lymphatiques. Tandis que ceux qui comprennent 10 atomes de carbone ou moins vont vers la circulation porte. Le véhicule de ces acides gras à 10 ou 16 carbones est variable.

Les stérols alimentaires (zoostérols et phytostérols) sont également absorbés par le grêle. Les stérols sont préalablement séparés des protéines auxquels ils peuvent être liés, et de leurs acides gras par une estérase pancréatique. Le cholestérol passe dans la muqueuse et apparaît ensuite dans le chylomicron soit sous forme non estérifiée, soit sous forme estérifiée avec les acides gras. En fait il semble que le cholestérol une fois absorbé est hydrolysé dans la forme libre et l'estérification survient alors. Il apparaîtrait donc dans la lymphe d'abord estérifié. Ce qui paraît certain est que la présence d'acides gras augmente l'absorption du cholestérol. Les sels biliaires d'autre part, dont LACH et WEINER ont montré qu'ils étaient absorbés dans la cellule intestinale contre un gradient de concentration, permettraient l'estérification intra-muqueuse ou la formation de chylomicron. DAWSON et ISSELBACHER ont d'autre part mis en évidence le rôle stimulant de ces sels biliaux intra-cellulaires pour la synthèse des triglycérides.

Le cholestérol a son absorption bloquée par les phytostérols, vraisemblablement par un mécanisme de compétition.

La vitamine A, voisine des stérols, d'origine alimentaire, en grande partie estérifiée est transformée en alcool libre dans la muqueuse intestinale. Son absorption sous cette forme nécessite la présence des sels biliaires.

GLOVER a supposé que les stérols (et la vit. A) se fixaient sur les lipoprotéines des formations intracellulaires comme microsomes ou mitochondries et qu'ils étaient véhiculés ainsi de lipoprotéine en lipoprotéine par une série d'adsorptions et de désorptions successives. Pour la vitamine A, on a montré en outre que son transport dans la muqueuse intestinale nécessitait une dépense d'énergie fournie par une phosphorylation oxydative.

Enfin, il est logique de penser que les facteurs relatifs à l'absorption peuvent être influencés par le régime. Il a été démontré que certains acides aminés, certains acides gras, et le glucose peuvent affecter le taux d'absorption lipidique. Un exemple de ce phénomène a été décrit par TILDEN et CHIPLEY qui démontrent un retard marqué dans la lactescence du sérum si les lipides sont ingérés avec du sucre plutôt que seuls.

C.- ABSORPTION DES PROTEINES -

1°/ - La première étude visant à rechercher un taux d'absorption des protéines a été faite en 1962, par ZIMMERMANN-NIELSEN et SCHONHEYDER. Ils introduisent dans le grêle du chat 1 gramme de protéine par kilog dans une solution à 5 % et constatent que 55 % de la caséine et 70 % de la gliadine disparaissent au bout d'une heure. Dans le même temps 90 % des enzymes de digestion de caséine disparaissent. Ces travaux insistent sur la rapidité de l'absorption.

L'usage des protéines marquées présente des difficultés dont la majeure est le recyclage. JUNQUEIRA, HIRSCH et ROTHCHILD montrèrent que après une heure d'injection de glyco-colle marqué, les protéines du suc pancréatique sont marquées également. L'activité spécifique de ce suc est augmentée pour plusieurs heures. Dans la période de quelques heures qui peut s'écouler avant que le dernier aliment protéique quitte l'estomac, les sécrétions pancréatiques réintroduiront dans l'intestin les protéines marquées qui accomplissent alors un 2ème cycle. CRANE et NEUBERGES tentèrent d'éviter cet ennui en donnant des levures avec azote marqué à des sujets en période post-digestive de sorte que le passage dans l'estomac soit plus rapide. En outre la préparation était très diluée. Le marquage des constituants urinaires indiqua une absorption remarquablement rapide. L'ammoniaque urinaire présente 1 heure après l'ingestion de protéine son plus haut degré de radioactivité.

L'absorption des acides aminés par l'intestin a été étudiée par GIBSON et WISEMAN en 1951. Ils ont noté sans équivoque que les L-isomères sont absorbés plus vite que les D-isomères. WILSON et WISEMAN ont observé les concentrations d'acides aminés à partir de préparations d'intestin éversés de rat et de hamster : la concentration s'élevant dans le liquide côté muqueuse signe un processus actif évident. Mais ce transport de la lumière vers la séreuse ne peut se faire en l'absence de glucose. En fait les interactions des acides aminés et des glucides dans l'absorption sont variables.

HINDMARSCH, KILBY et WISEMAN montrent en 1966 que les acides aminés peuvent interdire le passage de glucose, mais NEWBY et SMITH ont trouvé que les hexoses influençaient l'absorption du glyco-colle. Ils ont dressé le tableau suivant de l'effet des sucres sur le passage du glyco-colle :

Substances présentes initialement côté muqueuse	Taux de Glycocolle transféré (en μ -mole)
7,5 m.M de glycocolle	36 $\pm$ 2,3
7,5 " " + 28 m.M de glucose	47 $\pm$ 3
7,5 " " + 28 m.M de galactose	14 $\pm$ 0,1
7,5 " " + 5×10^{-4} de phlorizine	34 $\pm$ 0,8
7,5 " " + 5×10^{-4} de phlorizine + 28 m.M de glucose	39 $\pm$ 1,5
7,5 " " + 5×10^{-4} de phlorizine + 28 m.M de galactose	32 $\pm$ 0,5
7,5 " " + 28 m.M de glucose + 28 m.M de galactose	48 $\pm$ 3,2

Il semble cependant qu'il existe d'autres éléments influant sur l'absorption des acides aminés : la muqueuse absorbe les anions et les cations rapidement, et pas toujours en rapport avec leur concentration intraluminaire. En l'absence d'absorption d'eau ce processus peut avoir différents effets : augmentation de la tonicité, changement dans la balance anionique (le premier de ces 2 effets diminue avec l'absorption de l'eau alors que le second peut persister), changement du pH, absorption rapide des bicarbonates (mais à ce sujet la présence de glucose diminue l'absorption des bicarbonates. La glycolyse aérobie produit un taux de lactate équivalent aux bicarbonates sécrétés en supplément dans les liquides sous-muqueux).

En fait, personne n'a encore trouvé une préparation qui permette d'étudier le liquide baignant la base de la couche muqueuse; ce liquide constitue l'environnement du pôle interne de la cellule, là où elle puise oxygène et éléments nutritifs. Il est probable que les changements survenant à ce liquide (tonicité, pH, balance ionique, concentration nutritive) puissent modifier la capacité de la cellule à transporter les produits en solution dans la lumière.

MATTHEWS et LASTER ont étudié les taux de transfert des acides aminés sur des segments d'intestin isolé. Observant ce transfert à des concentrations différentes ils ont constaté qu'il répondait à l'équation de cinétique enzymatique de MICHAELIS et MENTEN

$$v = \frac{V (S)}{K_s + (S)}$$

.../...

v = vitesse à régime constant

V = vitesse maxima obtenue pour des fortes concentrations.

S = concentration du substrat

K_s = constante de Michaelis variant avec pH, température et substrat.

Les auteurs donnent les valeurs pour une concentration de demi-saturation (K_m) et le taux maximum de transport pour 5 acides aminés (V_{max}). L'équation de Michaelis peut être employée pour calculer, d'après les données de MATTHEWS et LASTER ce que les taux d'absorption pourraient être à une concentration standard (par exemple 20 mM) laquelle a été utilisée par beaucoup de chercheurs.

Tableau des paramètres d'absorption des acides aminés dans l'intestin du rat (MATTHEWS et LASTER 1965)

Acide aminé	K_m (mM)	V_{max} (μ mole/g/heure)	Taux de transport à une concentration de 20 mM (μ mole/g/heure)
Glycocolle	43,2	2,570	813
L. Alanine	7,53	1,710	1,242
L. Valine	1,95	961	875
L. Leucine	1,55	490	455
α Amino iso Butyrique	80,00	1,420	284

La troisième colonne montre la capacité potentielle de transport des différents acides aminés. En fait, ce taux, comme le montrent des comparaisons à propos de différents acides aminés issus de solution de même molarité peut donner une idée fautive de cette capacité. Il semble impossible de spécifier les propriétés d'absorption d'un acide aminé par un seul nombre. Deux nombres sont nécessaires : ce sont ceux des colonnes 2 et 3 du précédent tableau.

On a beaucoup insisté sur le processus de simple diffusion à la base de l'absorption des acides aminés (BOOTH). Dans ce cas un seul nombre serait à retenir pour spécifier l'acide aminé. En fait l'examen du tableau ci-dessus montre que pour un acide aminé pour lequel le K_m (concentration de demi-saturation) dépasse de beaucoup 40 mM, on ne peut démontrer une augmentation de saturation dans le transport associé à une augmentation de la concentration du soluté.

On n'observe en effet aucun rapport entre la concentration du soluté et le taux de transport tant que la concentration du soluté n'est pas plusieurs fois plus grande que le K_m .

En d'autres termes la théorie de la simple diffusion comme processus présidant à l'absorption des acides aminés semble être à rejeter au vu des travaux de MATTHEWS et LASTER.

Un autre point reste à expliquer : celui des phénomènes compétitifs d'absorption, d'abord démontrés entre la L-méthionine et la D-histidine. Il existe également des phénomènes d'inhibition compétitive d'absorption entre des acides aminés de même type isomérique. Différents travaux ont établi un classement comparatif mais ce classement comporte certainement des sous-groupes (NEWY et SMITH) :

1. Mono-amino-monacarboxyliques ou acides aminés neutres
2. Acides aminés basiques
3. Acides aminés dicarboxyliques qu'on pense absorbés passivement.
4. N.Méthylates acides qui n'ont probablement pas d'importance physiologique.

Pour MATTHEWS et LASTER, la compétition entre de nombreuses paires d'acides aminés repose sur l'hypothèse que les valeurs respectives de V_{max} et K_m représentent des mesures d'affinités pour un transporteur (ou messenger) commun.

Pour FISHER la situation est probablement plus complexe. En effet l'hypothèse de MATTHEWS et LASTER n'est raisonnable que lorsqu'il y a deux valeurs de K_m très différentes pour les 2 acides aminés (c'est-à-dire taux élevé d'inhibition et taux très bas d'inhibition). Si l'on accepte le fait que tous les acides aminés sont transportés par le même mécanisme, comment expliquer le très large éventail des V_{max} ? Ainsi, on a pu penser que s'il existe des mécanismes de transporteurs spécifiques pour l'entrée dans les cellules et des mécanismes spécifiques intra-cellulaires pour le transfert à travers la cellule, il devait y avoir au moins deux impacts qui pourraient être visés par chacun des acides aminés. Ceci s'accorde avec les vues de NEWY et SMITH qui ont postulé qu'il existe 2 mécanismes (entrée et sortie) de propriétés différentes chacun.

Dans ce système les valeurs apparentes de V_{max} et K_m seront toutes deux fonction de ce couple. Cette conception explique l'éventail important des valeurs de V_{max} .

Ainsi il pourrait y avoir compétition pour plusieurs systèmes de transporteurs de membrane et de transporteurs intra-cellulaires.

Une autre explication possible du phénomène de compétition pourrait s'énoncer quand on étudie le problème de l'apport d'énergie nécessaire à l'absorption des acides aminés. Certains auteurs ont imaginé un parallèle entre la physiologie rénale et l'absorption intestinale : Au niveau du rein, le travail thermodynamique est très faible, mais les besoins en oxygène sont énormes. Cette différence correspond à l'écart entre les besoins thermodynamiques du transport et ceux de ce transport en un temps physiologique. On peut imaginer la même chose au niveau de l'intestin et la compétition des acides aminés pour l'apport énergétique pourrait intervenir et donner l'illusion d'une compétition pour une composante commune du mécanisme de transport. Il est actuellement impossible d'évaluer théoriquement cette cause éventuelle de compétition.

A côté des problèmes soulevés par l'absorption des acides aminés, il faut envisager ceux posés dans le cas des peptides. Les études n'en ont été que partielles et cela s'explique par le fait qu'il existe environ 410 dipeptides et 8.000 tripeptides. AGAR, HIRD et SIDHU ont trouvé que le glyco-glycocolle et la L-Leucine-glycocolle, malgré une hydrolyse considérable, sont pour une petite fraction absorbés sous forme peptidique. En revanche, WIGGANS et JOHNSTON n'ont obtenu aucune preuve évidente de l'absorption du L.alanil-L.phénylanine ou de son homologue racémique. Dans ces études, 4 seulement des 20 acides aminés alimentaires ont été considérés dans une chaîne peptidique. Le plus fréquemment rencontré a été le glycocolle, qui selon MATTHEWS et LASTER a un taux de Km particulièrement élevé.

Une fois absorbés les acides aminés passent dans la circulation portale. DENT et SMILLING ont calculé, que sur 100 gr. de protéine ingérée (caséine), 15% étaient transportés par le sang portal en 5 heures.

Il faut souligner que, outre son rôle de transport, la muqueuse intestinale est le siège d'une synthèse protéique extrêmement active comme le suggère son pouvoir d'incorporation des acides aminés injectés par voie intra-veineuse dans les molécules protéiques. Elle a également un pouvoir plus limité de dégradation des acides aminés par l'intermédiaire de réaction du type de la transamination.

2°/ - Enfin, à côté du rôle d'absorption des protéines, il faut signaler que la muqueuse intestinale possède une sécrétion protéique :

- externe : c'est principalement le mucus des cellules à gobelet,
- interne : ce sont :
 - . les hormones dont beaucoup n'ont été qu'imaginées ou suspectées : sécrétine, pancréozymine, stimulant respectivement la sécrétion pancréatique d'eau et d'électrolytes d'une part, et d'enzymes pancréatiques d'autre part.

La cholécystokinine, qui serait stimulée par les graisses, provoque une contraction vésiculaire et un relâchement de l'Oddi. L'Entérogastrone inhibe la sécrétion et la mobilité gastrique (action induite par la présence de graisse et de sucre dans le duodénum). Enfin, des hormones peu confirmées : Entérocrinine^{qui} stimulerait la sécrétion liquide et enzymatique de la muqueuse, Duocrinine, Villitinine et Authélone (cette dernière, antiulcéreuse chez le chien, est très controversée chez l'homme).

3°/ - Les enzymes : voir Tableau (SHEEHY), ci-après

ENZYMES	SUBSTRATS
1. Carbohydrases	
Maltase	 Maltose
Sucrase	 Fructose
Lactase	 Lactose
Amylase	 Oligo et polysaccharides (présents dans la muqueuse, mais dont l'action dans la lumière est incertaine).
2. Estérases	
Lipase	 Lipides (présents dans la muqueuse mais dont l'action dans la lumière est incertaine).
Lécithinase	 Lécithine (idem.)
Cholestérol estérase	 Cholestérol (sécrété aussi par le pancréas (présent dans la muqueuse mais dont l'action dans la lumière est incertaine).
3. Protéases	
Amino-peptidases....	 Liaisons peptidiques terminales (Il en est de spécifiques : Aminotri-peptidase, leucineamino-peptidase, glyco-collepeptidase).
4. Activateurs	
Entérokinase	active le passage des trypsinogènes et chymotrypsinogènes pancréatiques en Trypsine et chymotrypsine.

D.- ABSORPTION DE LA VITAMINE B.12 -

Les mécanismes d'absorption de la vitamine B.12 ne sont pas non plus parfaitement connus. Il est certain que la présence du facteur intrinsèque est nécessaire à l'absorption de la vitamine B.12 ingérée en quantité normale. Il est possible que le complexe vitamine B.12 - facteur intrinsèque entre dans la cellule et qu'à l'intérieur de celle-ci la vit. B.12 soit séparée du F.I. On a donc supposé qu'il y avait un facteur de clivage dans la muqueuse intestinale qui libèrerait la vit. B.12 du F.I. Mais son existence n'est pas encore fermement démontrée.

La vitamine B.12 entre ensuite dans le courant sanguin, soit libre, soit déjà liée aux protéines. Chez l'homme elle est probablement liée d'abord à une β -globuline (La Transcobalamine I). Il n'y a qu'un tout petit pourcentage qui passe dans le courant lymphatique.

Quant au devenir du F.I. libéré, il est incertain. On a pensé qu'il entraînait dans le courant sanguin et qu'il jouerait un rôle dans la résorption tissulaire de la vit. B.12. Mais son existence dans le sang est très controversée (HARDEMAN, CHANARIN et BERRY 1965).

Une partie de la B.12 absorbée est réexcrétée dans la bile; il existe ainsi un cycle entérohépatique.

Le transport depuis la lumière intestinale jusqu'au sang est lent : chez l'homme c'est un délai d'environ trois heures qui s'écoule avant l'apparition de la vit. B.12 dans le sang. Cependant un très grand pourcentage de la dose ingérée est absorbé, et ceci pour de très petites doses. Au fur et à mesure que l'on augmente la quantité ingérée, le pourcentage d'absorption diminue, bien que le taux absolu d'absorption augmente, atteignant un maximum d'environ deux μg . Là encore le rapport dose-absorption se rapproche de la loi cinétique de MICHAELIS MENTEN. C'est ainsi qu'il a pu être écrit que, à côté du mécanisme d'absorption dû au facteur intrinsèque, existait un second mécanisme opérant pour des quantités supraphysiologique, mécanisme que l'on avait supposé "par diffusion".

On a également pensé que les ions Ca^{+} pouvaient être nécessaires pour fixer le complexe B.12 - F.I. à la muqueuse car les phytates, agents compétitifs du calcium, inhibent l'absorption de la vitamine B.12.

Enfin le segment d'intestin grêle où siégerait l'absorption de la B.12 a longtemps été discuté. En 1953 CASTLE puis CITRIN ont suggéré que cette absorption se ferait dans le grêle supérieur. Par la suite on a rapporté des observations de lésion du grêle distal ayant provoqué une anémie mégalo-blastique avec troubles de l'absorption de la B.12. Cette constatation semble corroborée par

.../...

les études isotopiques qui ont montré que l'iléon est le siège d'absorption de la B.12. Ainsi l'existence de troubles de cette absorption au cours des sprues, avec lésions de la muqueuse jéjunale vues sur les biopsies, fait formuler 2 hypothèses :

- ou bien le jéjunum joue un rôle dans l'absorption de la B.12,
- ou bien les lésions de la sprue s'étendent jusqu'au segment terminal du grêle. En fait l'anémie observée dans la sprue, lorsqu'elle est macrocytaire ne relève pas, ou très peu, d'une malabsorption de vitamine B.12 mais d'acide folique.

E.- ABSORPTION DE L'ACIDE FOLIQUE (acide ptéroylmonoglutamique) -

Le besoin humain en acide folique est d'environ 50 µg et l'ingestion journalière normale est comprise entre 100 et 200 µg. L'acide folique est apporté par l'alimentation végétale et la viande. Il est en général conjugué avec d'autres molécules d'acide glutamique alors que la molécule propre de l'acide folique contient elle-même de l'acide glutamique, de l'acide paraaminobenzoïque et des composants ptéridiniques.

Il n'existe que peu de renseignements sur l'absorption de cet acide folique. Il est absorbé assez rapidement, probablement dans le grêle proximal. Si sa capacité d'absorption paraît relativement grande, on ne connaît pas la nature de son mécanisme : Les résultats de TURNER et HUGHES en 1962 et de SPENCER et BOW en 1964 sont compatibles avec une absorption par diffusion simple. En revanche ceux de BURGEN et GOLDBERG en 1962 suggèrent fortement une absorption par un mécanisme spécifique.

Actuellement, il est évident que les folates subissent une transformation métabolique pendant leur transport à travers le tube digestif. COHEN en 1965 a observé la conversion de l'acide folique en acide folinique et en acide N-5-méthyl-tétra-hydro-folique dans l'intestin du hamster. Chez l'homme, BAKER et coll. en 1965 ont trouvé que l'acide folique et l'acide folinique sont convertis largement en acide N-5-méthyl-tétra-hydrofolique pendant l'absorption, et que la Bioptérine (acide ptéroyl glutamyl et glutamique) est convertie en une forme active par un bacille : le lactobacillus casei.

Il a été suggéré que les ptéroylglutamates devaient être scindés par des conjugases avant ou pendant l'absorption ; mais selon BAKER et coll. les ptéroyl-triglutamates (teroptérine) sont absorbés inchangés et ensuite convertis en acide folique par le rein. Leurs travaux ont également montré que l'acide folinique et les 2-polyglutamates sont tous les trois rapidement absorbés (peut-être plus que l'acide folique lui-même).

L'emploi de l'acide folique marqué au tritium suggère qu'au moins 75 % d'une petite dose orale sont absorbés. Cependant

ce chiffre ne tient pas compte de la capacité d'absorption des formes conjuguées et autres, présentes dans l'alimentation.

F.- L'ABSORPTION DES VITAMINES HYDRO-SOLUBLES AUTRES QUE B.12 ET ACIDE FOLIQUE -

est peu connue. Les Thiamines et la pyridoxine sont rapidement absorbées dans le grêle proximal. Les premières ont une capacité d'absorption maxima réduite et ceci peut indiquer un mécanisme spécifique. La seconde, qui présente une relation linéaire entre la dose ingérée et l'absorption, peut relever d'un simple mécanisme de diffusion.

L'acide ascorbique est également absorbé rapidement dans le grêle proximal. Sa capacité d'absorption est élevée. STEWART et BOOTH ont mis en évidence un temps de latence, entre l'apparition urinaire et la prise orale de la vit. C, temps de latence tel qu'il a suggéré un mécanisme d'absorption relevant d'une certaine saturation.

G.- ABSORPTION DE L'EAU et DES ELECTROLYTES -

1°/ L'Eau : Elle vient de l'apport extérieur et des sécrétions (5 à 10 litres par jour dans le grêle). Le rôle de la pression osmotique semble capital, mais le mécanisme exact de l'absorption de l'eau est encore inconnu. On sait qu'elle est perturbée par la phlorizine et améliorée par le glucose. Le duodenum et l'iléon sont les segments du grêle où cette absorption est la plus importante. Il a été montré que dans certaines limites l'eau pouvait être absorbée contre un gradient de pression osmotique ou hydrostatique, mais rien n'est certain quant au caractère actif ou uniquement osmotique de cette absorption. Certains faits cependant indiquent qu'un apport d'énergie est nécessaire. Enfin quoique LEE ait démontré que l'eau transportée à travers l'intestion du rat (in vitro) pénétrait dans les lymphatiques, les études isotopiques ont clairement affirmé le contraire.

2°/ Le Sodium : Il est absorbé grâce à un transport actif. En effet différentes expériences (CURRAN 1965) chez le rat ont montré que le mouvement du Na va contre le gradient électro-chimique (la face séreuse chez le rat présente une charge positive de 10 mv.) Quand on réduit la différence du potentiel à zéro, le sodium passe également.

La membrane joue donc là encore un rôle important que l'on peut rapprocher, en ce qui concerne le sodium, d'un jeu de pompe et de filtration.

En outre le transport actif du sodium semble couplé avec le métabolisme cellulaire. Dans le grêle ce transport dépend du

.../...

métabolisme cellulaire aérobie. Chez le rat, il apparaît relié à la glycolyse aérobie. On a vu plus haut le rôle du sodium dans l'absorption des sucres. De même la présence de glucose et de mannose en quantité suffisante dans le liquide baignant la surface séreuse du jéjunum du rat (in vitro) stimule le transport des fluides et du sodium.

Si donc le transport actif du sodium est maintenant certain, le mécanisme de ce transport est en revanche mal connu.

3°/ Le Potassium passe la barrière intestinale d'une façon encore bien moins connue que celle du sodium. Ses passages à travers la muqueuse ne représentent (au jéjunum) que 5 % de ceux du sodium.

4°/ Le Calcium qui est apporté à la dose d'environ 1 g/jour dans l'alimentation est absorbé approximativement à 80 %. Mais beaucoup de calcium est excrété dans l'intestin de telle façon qu'une absorption nette de 10 % seulement (soit 100 mg) est obtenue. SCHACHTER et ROSEN ont montré (in vitro et chez l'animal) que le calcium est absorbé par un procédé actif, contre un gradient de concentration. Ce processus est augmenté par un régime pauvre en calcium. Ce transport actif est maximum dans le duodénum, moindre dans l'iléon et le jéjunum.

La preuve de ce processus actif a été confirmée in vivo par WASSERMAN et coll.

Cette absorption est facilitée par la présence de vitamine D et un pH acide. Elle est empêchée par un pH alcalin et un taux élevé d'acides gras.

L'influence hormonale parathyroïdienne joue un grand rôle sur l'absorption du calcium.

5°/ Le Magnésium est absorbé de façon dépendante de l'absorption du calcium. Elle est diminuée par un pH alcalin, par un taux élevé de graisse ou de calcium dans l'intestin. La vitamine D n'a aucun effet sur l'absorption du magnésium. Ainsi il a été démontré par MAC INTYRE que la diminution du contenu en magnésium des muscles au repos et du corps total était en rapport avec une perte fécale en magnésium augmentée et aggravée par un apport calcique plus important.

6°/ L'absorption des autres cations : Cuivre, Cobalt, Zinc, Manganèse est peu connue.

.../...

H.- ABSORPTION DU FER -

L'étude de la muqueuse intestinale duodénale et jéjunale prend un intérêt tout particulier dès qu'il s'agit de l'absorption et du métabolisme du fer dans l'organisme. Déjà GRANICK en 1946, après WHIPPLE, MAHN, BALE, ROSS et BALFOUR en 1943, avait proposé la théorie du "bloc muqueux" qui donne à la muqueuse intestinale le rôle principal dans le contrôle de l'absorption du fer. Ultérieurement d'autres auteurs ont donné ce rôle au taux de l'erythropoïèse, à l'état du fer corporel ou enfin à la composition de la substance intraluminaire du grêle (sécrétions gastrique et pancréatique, constituants alimentaires).

GROSBY (et ses collaborateurs) en 1963 et 1964, par des méthodes isotopiques pratiquées sur le rat, a considéré que le rôle principal dans le contrôle de l'absorption du fer revenait à la cellule épithéliale. Il a étudié l'épithélium intestinal.

1.- Après une dose orale de fer radioactif : 2 à 8 heures après la prise, l'activité est dans les cellules épithéliales. 12 heures après, il note une perte graduelle d'activité peut-être due à la perte des cellules migrant jusque dans la lumière. 36 ou 40 heures après, seuls les sommets des villosités sont radioactifs. Tous ces résultats étant notés chez le rat normal. La même expérience chez un rat chargé en fer, ou chez un rat carencé, n'a trouvé qu'une très faible radioactivité dans l'épithélium.

2.- Après une dose parentérale : 4 à 16 heures après l'injection les cellules proximales de la base des villosités sont radioactives, mais pas les cellules du sommet de la villosité. 72 heures après toutes les cellules sont marquées, et ceci de façon identique chez les rats normaux et les rats surchargés en fer. Chez les carencés, GROSBY ne trouve que de très petites activités.

De ces constatations les auteurs ont déduit que le fer était incorporé dans les cellules quand celles-ci sont à maturité et qu'il y reste jusqu'à ce que ces cellules soient éliminées, à moins que l'organisme n'en ait besoin.

SCHACHTER en 1960 et en 1962 étudie le transport du fer à travers la muqueuse à l'aide du ^{59}Fe et du "grêle éversé". Il mesure les modifications d'activité à travers les couches séreuses et muqueuses et indique ainsi que le transfert se fait selon un mécanisme en 2 temps :

- . Irruption du Fe dans la cellule muqueuse
- . Transfert dans la séreuse (in vitro ou, in vivo, dans le sang).

La captation muqueuse initiale est un processus relativement rapide. Le transfert séreux est plus lent. La captation

muqueuse est apparue maximum dans le duodénum proximal et diminue graduellement en descendant le tractus intestinal. Le transfert séreux n'a été retrouvé qu'au duodénum, où il diminue également en descendant. Ces résultats dépendent en fait de l'état carencé ou suralimenté en fer des animaux.

- chez les suralimentés le transfert séreux est plus uniforme dans le jéjunum et le duodénum mais l'emmagasinement muqueux est beaucoup plus grand dans le duodénum.
- chez les carencés à l'opposé, le transport séreux est beaucoup plus grand dans le duodénum, mais l'envahissement muqueux (plus important que chez le suralimenté) est presque aussi grand dans le jéjunum que dans le duodénum.

Enfin SCHACHTER a considéré ce transport du fer comme un transport actif, dont chaque étape est dépendante de l'oxygène. Fer ferreux et ferrique sont presque également absorbés par la cellule, mais le passage à travers la séreuse est plus important de 57 % quand le milieu muqueux contient préalablement du fer ferreux.

Cependant les travaux plus récents de D. CATTAN (1965-66) dans le service du Pr. DEBRAY sont parvenus à des résultats incompatibles avec la théorie de CROSBY. Le rôle principal du contrôle de l'absorption du fer ne revient pas à la cellule épithéliale, mais au macrophage péricapillaire du chorion villositaire duodénal. La méthode employée est celle de l'étude des biopsies pororales de muqueuse intestinale chez l'homme après coloration par la réaction au bleu de Prusse. Les conclusions de ce travail ont été les suivantes :

"Le stock martial intestinal siège au sommet des villosités, et il est variable d'une villosité à l'autre. Il est réparti de façon très inégale dans 2 cellules. Les cellules épithéliales contiennent une infime quantité de fer qui se révèle incapable de déterminer l'avidité de la muqueuse pour le fer oral et qui ne semble traduire que l'importance du flux martial transvillositaire. Plaque tournante du métabolisme martial local, éponge à fer, le macrophage sous-épithélial péricapillaire du sommet du chorion contient, et de loin, la plus grande quantité du fer villositaire. Ce stock macrophagique est en rapport extrêmement étroit avec les hématies, avec le plasma, peut être enrichi aussi bien par le fer oral que par le fer parentéral et notamment par la transfusion ; le macrophage du sommet villositaire semble bien être le site de la destruction intestinale des hématies (phénomène dont la réalité est montrée par la radioactivité du fer de dépôt intestinal après transfusion d'hématies marquées) et de la récupération du fer hémoglobinique".

"L'avidité de la muqueuse pour le fer oral varie en sens inverse de la taille du stock macrophagique. Un certain nombre d'arguments indirects font penser que le macrophage villositaire libère au plasma le mélange de fer qu'il contient de la même façon que les autres macrophages du système réticulo-endothélial ; le

stock macrophagique intestinal évolue dans le même sens que les autres stocks du système réticulo-endothélial, mais la chasse macrophagique trans-épithéliale, l'extrême richesse de la vascularisation villositaire pourraient rendre le stock macrophagique villositaire (et donc la captation du fer oral) beaucoup plus sensible à la demande présentée par l'hématopoïèse que les autres stocks du système réticulo-endothélial ; ceci pourrait expliquer pourquoi l'hématopoïèse influe plus profondément sur l'absorption (dans ses 2 temps captation et transfert) que l'état des stocks de l'organisme."

"Les doses de fer employées par les histologistes dans l'étude des mouvements du fer intestinal ne sont pas physiologiques. Les expériences de MOURIQUAND montrent cependant que les résultats obtenus n'en ont parfois que plus de valeur. Lorsque les macrophages villositaires sont préalablement surchargés par voie parentérale, la charge épithéliale colorable est plus faible que normalement, voire nulle. Une dose orale supplémentaire de 50 milligrammes n'est suivie d'aucune des modifications épithéliales qui sont visibles à l'état normal après une même dose et qui deviennent spectaculaires dans leur ampleur lorsque le stock macrophagique a été préalablement restreint par des saignées".

III.

- L'ATROPHIE DE LA MUQUEUSE JEJUNALE -

=====

De même que l'étude de la biopsie de muqueuse jéjunale nous a permis d'envisager les critères normaux de cette muqueuse vue à la loupe, en microscopie optique, en microscopie électronique, de même allons-nous passer en revue les caractères de l'atrophie villositaire dans les mêmes domaines. Nous verrons ensuite les anomalies en histochimie et en enzymologie, anomalies ayant trait à l'atrophie de la muqueuse.

Mais avant de faire l'étude analytique des lésions, il se pose un problème de terminologie. Les lésions que nous allons décrire se rencontrent dans de nombreuses malabsorptions, et sont le stigmate de la souffrance villositaire.

Les auteurs anglo-saxons surtout préoccupés par le problème de la sprue ont insisté sur la notion d'atrophie des villosités, terme sous lequel ils désignent les lésions que nous allons étudier. De l'aveu même de ces auteurs anglo-saxons le terme d'atrophie n'est probablement pas satisfaisant car il ne s'agit peut-être pas toujours d'une atrophie mais d'une dystrophie par trouble de la maturation normale de l'épithélium. Quoiqu'il en soit, selon l'importance des phénomènes ils distinguent un processus d'atrophie totale et un processus d'atrophie incomplète, le premier étant pratiquement caractéristique de la sprue idiopathique, l'autre étant moins spécifique.

Le terme de duodéno-jéjunite épithéliale (sous lequel certains auteurs français groupent les lésions cellulaires et anomalies villositaires) rend peu compte du trouble morphologique de la muqueuse. Quant au terme de Jéjunite interstitielle, il ne concerne que les modifications du chorion sous-jacent.

A.- ASPECTS DE L'ATROPHIE DE LA MUQUEUSE JEJUNALE A LA LOUPE BINOCULAIRE -

Cet examen, on l'a vu, se fait immédiatement après la biopsie, avant fixation du prélèvement. Il doit donc être rapide. Une muqueuse normale présente à la loupe des villosités digitiformes ou ayant l'aspect de feuilles. En revanche l'atrophie de la muqueuse entraîne à la loupe :

- soit un aspect cérébriforme fait de crêtes présentant des boucles, des interconnexions, des fusions. Ces crêtes sont en fait des villosités très raccourcies, épaissies et rabougries dont a pu décrire des subdivisions (BOOTH):

.../...

- . villosités courtes mélangées avec des aspects plus normaux,
 - . villosités donnant l'aspect totalement cérébriformes.
 - . villosités en mosaïque lorsque les fentes entre les entrelacements sont très peu profondes. Ces fentes produisent des îlots ressemblant à une mosaïque.
- soit au maximum, aspect aplati de la muqueuse qui n'est que l'exagération de l'aspect en mosaïque.

B.- ANOMALIES HISTOLOGIQUES DE L'ATROPHIE VILLOSITAIRE EN MICROSCOPIE

OPTIQUE -

Le terme d'atrophie groupe non seulement des lésions de l'épithélium mais aussi des lésions du chorion et des glandes.

1°/ - Villosités -

L'aspect en mosaïque vu à la loupe correspond à l'apparence des villosités presque complètement aplaties et formant des sortes de petits plateaux dont le diamètre varie de 700 à 2.000 μ . Leur hauteur varie entre 20 et 160 μ (alors que la villosité normale a une hauteur moyenne de 425 μ). Entre ces plateaux qui forment remblais se trouvent donc des sillons, sortes de gorges assez étroites dans lesquelles s'ouvrent les orifices cryptiques (entre 8 et 40 contre chaque remblai) dont le diamètre varie entre 12 et 80 μ .

A côté de cet aspect correspondant à la muqueuse en mosaïque, les villosités peuvent avoir des tailles et des formes intermédiaires : en massue, ramifiées. Ce sont cependant des aspects à interpréter avec réserve car évoquant l'atrophie incomplète, ou la dystrophie

A l'opposé l'atrophie totale entraîne au maximum la disparition de tout relief villositaire.

Contrastant avec la perte des villosités, on note une muqueuse restante épaissie, et un rapide jugement peut être permis par le rapport de la hauteur de la villosité à l'épaisseur de la portion non villositaire de la muqueuse qui est à l'état normal de $\frac{2,5}{1}$.

Enfin, se fondant sur ces modifications, M. SHINER et DONIACH ont divisé les lésions en deux catégories :

a) - Atrophie subtotale :

- villosités absentes ou inférieures à 150 microns de hauteur.
- muqueuse non villositaire normale ou épaissie.

b) - Atrophie partielle :

- modifications moins frappantes, les villosités étant émoussées et leur hauteur variant de 150 à 300 microns.
- souvent villosités élargies et éventuellement présentant une coalescence avec la voisine.

2°/ - L'épithélium -

Parallèlement à cette souffrance des villosités, existent des modifications de l'épithélium.

Il se produit une augmentation des cellules à mucus, ce qui peut entraîner un aspect pseudo-colitique de la muqueuse. Mais il existe aussi des anomalies morphologiques des cellules intestinales :

- l'aspect prismatique des entérocytes tend à disparaître et ceux-ci sont aplatis.
- les noyaux des entérocytes présentent des modifications qui touchent : leur taille : ils sont plus volumineux ; leur position : ils s'éloignent de la base de la cellule ; leur forme : ils apparaissent plus ronds, parfois ils se fragmentent, laissant voir des débris nucléaires.
- le cytoplasme présente une coloration plus pâle, une vacuolisation, un gonflement qui paraît bien correspondre à une ballonnisation.
- On note parmi ces entérocytes anormaux un nombre élevé de cellules en mitose à la surface de la villosité (alors que normalement ces cellules en mitose se rencontrent dans les cryptes).
- enfin ces cellules sont parfois infiltrées de lymphocytes et de plasmocytes immatures.

La disposition normale des cellules en couche régulière avec cytoplasme abondant et noyaux ordonnés en palissade a le plus souvent disparu, remplacée par une mince écorce de vestiges cellulaires. Dans cette écorce, les membranes basales et intercollulaires sont souvent indistinctes, les bordures en brosse tellement réduites qu'elles sont en général invisibles en microscopie optique. Ce qui domine, c'est donc une pauvreté de l'épithélium.

3°/ - Les cryptes de Lieberkühn :

sont également anormales. On a décrit différents aspects : raréfaction des glandes, allongement et parfois ramification ou dilatation kystique ; ces deux dernières anomalies ne nous ont pas semblé très fréquentes. Pour interpréter valablement la raréfaction et l'allongement des glandes il faut tenir compte de 2 faits :

- pour la raréfaction, de l'oedème qui peut masquer des glandes existant en fait.

- pour l'allongement (augmentation en profondeur), il faut se méfier de l'illusion créée par l'atrophie réelle des villosités ou par leur fusion (une villosité normale est en effet 2 fois aussi longue que la crypte est profonde).

Le nombre des mitoses au niveau des collets des cryptes pourrait être modifié, mais tous les auteurs ne sont pas d'accord à ce sujet : augmentation pour les uns, diminution pour les autres. Il est possible que les 2 modalités réactionnelles existent.

4°/ - Les cellules de Paneth

dont on a vu que le rôle était hypothétique sont en général absentes, ou très déficientes lorsque la muqueuse est aplatie. CRAEMER met ce fait en rapport avec une diminution mitotique dans les cryptes.

5°/ - Le chorion

présente des anomalies signalées par tous les auteurs. Il s'agit d'une infiltration neutrophile, éosinophile, lymphocytaire et plasmocytaire beaucoup plus importante que normalement. Selon les observations l'infiltration prédominante est soit lymphocytaire, soit plasmocytaire et le plus souvent les deux. Les opinions varient également à propos de l'épaisseur du chorion.

Mais toutes ces modifications restent très difficile à affirmer en l'absence de définition objective du chorion normal. Sachant la non homogénéité de répartition des éléments cellulaires et la plus grande richesse du chorion profond, on conçoit en particulier qu'une abrasion des villosités et la disparition du chorion correspondant puissent faire croire à tort à une augmentation de la richesse cellulaire du chorion.

Au terme d'une étude histologique portant sur 1.500 biopsies jéjunales, ROY-CHOUDHURY, COOKE et coll. ont établi une classification en 3 stades des lésions :

Stade 1 :

- Hauteur moyenne de la villosité : 300 à 350 microns.
- épaisseur de la villosité : normale ou très peu augmentée.
- variation marquée de dimension et de forme des villosités, quelques-unes étant "en massues".
- aspect normal de l'épithélium du type prismatique, avec seulement quelques cellules cuboïdes.
- infiltration du chorion augmentée de façon minime.
- épaisseur de la muqueuse villositaire quelque peu augmentée.
- présence de quelques hypertrophies glandulaires.

Stade 2 :

- Hauteur moyenne des villosités inférieure à 300 microns.
- augmentation modérée ou marquée de leur largeur.
- épithélium plus anormal, encore disposé régulièrement mais ayant perdu de son aspect prismatique.
- augmentation nette de l'infiltrat du chorion.
- muqueuse glandulaire épaissie jusqu'à 265 à 300 microns.
- hypertrophie des glandes intestinales.

Stade 3 :

- Il n'y a plus de vraie villosité, mais des "surélévations" de moins de 150 microns
- Epithélium très anormal, fait de cellules cuboïdes, ballonnées, irrégulières en situation, en étendue, en forme, avec anomalies des noyaux.
- Bordure en brosse invisible ou très limitée en étendue.
- Augmentation modérée de l'infiltrat inflammatoire du chorion.
- Hypertrophie modérée ou marquée des glandes.
- Augmentation de l'épaisseur de la muqueuse de 300 à 600 microns.

Les auteurs, à partir des 3 stades, établissent un rapport entre ces degrés et l'aspect de la biopsie à la loupe.

- une section à travers les crêtes d'une muqueuse cérébriforme débutante correspond au stade 1.
- une muqueuse entièrement cérébriforme correspond au stade 2.
- enfin l'aspect plat ou en mosaïque correspond au stade 3.

Enfin, pour en finir avec les aspects de l'atrophie villositaire vue en microscopie optique il faut signaler, avec FRAZER, que ces aspects ne présentent pas les caractères histologiques de l'entérite régionale :

- l'infiltrat ne comporte pas de cellules géantes,
- la participation des glandes, si elle existe, est très modérée,
- il n'existe pas de modifications granulomateuse.
- il n'y a pas de formation de fistule.

C.- ANOMALIES STRUCTURELLES FINES DE L'ATROPHIE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUES -

Le travail de TRIER et RUBIN sur la structure fine dans les maladies du grêle a abouti à des conclusions que les auteurs qualifient eux-mêmes de décevantes. Leur étude a porté essentiellement sur trois affections : la maladie de Wipple, le déficit congénital en Bêta-lipoprotéine et la sprue.

A propos de cette dernière, tout le monde est d'accord sur le fait qu'elle s'accompagne de microvillosités plus courtes, plus larges, moins nombreuses et plus irrégulières que les microvillosités de l'entérocyte normal.

M. SHINER note en outre que l'irrégularité des microvillosités est particulièrement frappante à la base des microvillosités. Ce signe s'associe d'autre part à une disposition anormale des fibres de l'axe de la microvillosité dans la zone de la bandelette terminale : au lieu d'aboutir verticalement sur cette bandelette (comme il est normal) les fibres de chaque microvillosité s'entrelacent avec celles de la microvillosité adjacente et courent parallèlement à la surface de la cellule. Lorsque les fibres de deux ou plusieurs microvillosités se sont ainsi jointes, l'espace laissé entre elles reste apparent.

Quelques auteurs ont mentionné que la lésion cytologique était confinée au niveau de la bordure en brosse. D'autres ont noté en outre des modifications cytoplasmiques avec bandelette terminale peu développée, irrégulière, une abondance de ribosomes associée à une diminution des éléments membranueux du réticulum endoplasmique ; une diminution du nombre des petites vésicules du cytoplasme apical. Les mitochondries paraissent plus rondes, moins denses et enflées ; une élévation du nombre des structures d'aspect lysosomique dans le cytoplasme apical (PHELAS et RUBIN) ; des discontinuités de la membrane basale. Le noyau a souvent une forme irrégulière. Il apparaît plus petit, mais ne présente pas d'anomalie de sa membrane ni de son réseau chromatinien.

M. SHINER note enfin des modifications dans le nombre et le siège des appareils de Golgi. Elle suppose un rapport entre ces appareils de Golgi et les structures d'aspect lysosomique.

ASHWORTH et CHAERS ont mentionné une absence d'absorption des graisses par les entérocytes de la muqueuse atrophiée après administration de graisse. Ils ont noté la présence des graisses dans la lumière intestinale, mais pas dans les entérocytes. A l'opposé SHINER et coll. notèrent des quantités abondantes de graisses dans les entérocytes de la muqueuse atrophiée après administration d'huile de céréales ; PHELAS et RUBIN obtinrent les mêmes résultats que M. SHINER.

Ainsi les résultats des études sur la structure fine au cours de l'atrophie ne paraissent malheureusement pas spécifiques. Les aspects observés peuvent être également représentés par l'étude des modifications normales survenant dans la zone où les cellules épithéliales sont expulsées dans la lumière intestinale.

La microscopie électronique en matière d'atrophie villositaire n'apporte donc qu'une confirmation aux données optiques.

Elle n'éclaire en particulier pas la compréhension de la pathogénie du syndrome. Les exposés concernant la structure fine des cellules épithéliales des cryptes sont très limités. Une étude détaillée de ces cellules au cours de l'atrophie serait probablement fructueuse puisque les cryptes sont le lieu de remplacement cellulaire.

D.- LE TURNOVER AU COURS DE L'ATROPHIE DE LA MUQUEUSE JEJUNALE -

Nous avons vu en effet dans l'étude du Turnover (SHEEHY-CRAEMER) que la forme de la villosité dépendait du Turnover. On a avancé qu'une villosité normale découlait d'un turnover normal et que la balance entre production et perte des cellules était déterminante dans la forme de la villosité.

- une diminution du nombre des cellules adultes n'aboutissant qu'à 25 % du nombre des cellules originales entraînerait l'aspect des villosités "en feuille".
- Si la conservation n'est que de 12 %, se trouverait réalisé l'aspect cérébriforme,
- enfin si 3 % seulement des cellules de la population originale sont utilisés, la muqueuse devient plate.

Mais il est actuellement difficile de dire que la pathogénie de l'atrophie de la muqueuse est localisée dans les cryptes et dans un turnover ralenti. Le travail de H. PADYKULA et coll. a montré au contraire que l'indice mitotique moyen relatif à l'épithélium jéjunal de patients atteints de sprue non tropicale était de 2,2 % contre 1,11 % chez des sujets normaux. Ces résultats sont statistiquement significatifs comme le montrent les tableaux suivants portant sur l'étude de biopsies de sujets "contrôlés" sans affection intestinale et de sujets atteints de sprue :

	Mitoses	Total des Noyaux comptés	Nombre de Mitoses par 100 cellules
SUJETS TEMOINS :			
A.....	12	1.141	1,1
B.....	13	1.381	0,9
C.....	14	1.337	1,1
D.....	14	1.022	1,4
MOYENNE			1,1
SUJETS ATTEINTS DE SPRUE NON TROPICALE :			
E.....	25	1.253	2,0
F.....	46	2.002	2,3
G.....	15	1.260	1,2
H.....	37	1.101	3,4
MOYENNE			2,2

	Nombre de cryptes comptées	Nombre de cellules comptées	Nombre de Mitoses observées	Nombre de Mitoses pour 100 cellules
SUJETS TEMOINS :				
A	80	2.478	52	2,1
C	40	1.019	18	1,8
I	60	1.525	37	2,4
J	80	2.230	65	2,9
K	40	1.209	23	1,9
L	40	1.048	21	2,0
MOYENNE				2,2
SUJETS ATTEINTS DE SPRUE NON TROPICALE :				
E	40	1.135	45	4,0
F	80	2.908	102	3,5
G	139	4.269	100	2,3
H	40	1.802	93	5,2
M	20	762	44	5,8
N	80	1.436	31	2,2
O	60	1.651	66	4,0
MOYENNE				3,8

Tableaux extraits du travail de H. PADYKULA
(Gastro Enterology 1961 40 n° 6 742)

La signification de l'élévation de l'indice mitotique dans la sprue non tropicale est donc importante à considérer, de même d'ailleurs que l'augmentation de la hauteur des cryptes dans la même affection.

Si la population épithéliale totale reste constante dans l'atrophie de la muqueuse et si la durée mitotique est normale, il faut conclure que l'épithélium jéjunal de l'atrophie est remplacé par des cellules nouvellement formées à une allure presque double de celle des sujets témoins.

Il s'ensuit que les cellules épithéliales dans l'atrophie sont expulsées à une allure double de la normale. L'indice mitotique reflète et le turnover et la prolifération d'une population de cellules. L'augmentation des cellules en mitose dans les cryptes indique un taux augmenté de prolifération cellulaire dans la sprue non tropicale, la durée mitotique étant la même que la normale. Enfin puisque l'image histologique typique des villosités dans la sprue est celle d'une muqueuse aplatie, il est évident que les cellules nouvelles doivent avoir un séjour extrêmement court sur

cette villosité, c'est-à-dire que l'expulsion des cellules est bien plus importante que normalement. Ce fait peut d'ailleurs être reproduit expérimentalement : HOOPER étudiant l'effet d'un jeûne de 5 jours sur les cryptes et les villosités du rat ne trouva aucun changement de vitesse mitotique des cryptes, mais observa une réduction du nombre des cellules des villosités. Ces résultats semblent indiquer une expulsion cellulaire plus importante que la normale, mais également une vitesse de production cellulaire INDEPENDANTE de la vitesse d'expulsion. Le corollaire de cette constatation peut être trouvé après injection de phosphore radioactif qui provoque l'arrêt des mitoses dans les cryptes sans que change le taux des cellules expulsées.

Il semble ainsi que les facteurs déclenchant l'"atrophie de la muqueuse" influencent à la fois et la prolifération cellulaire et l'expulsion des cellules.

Enfin l'évolution qualitative de la cellule épithéliale au cours de sa migration appelle quelques remarques au cours de l'atrophie. Au fur et à mesure qu'elle migre de la crypte (zone 1) vers la base des villosités (zone 2) la cellule présente une différenciation cytoplasmique en apparence normale selon des critères histochimiques. Cependant à l'approche de la surface l^uminale, à l'endroit de la jonction des zones 2 et 3 (voir Turnover normal et les anomalies histochimiques) des changements radicaux se produisent : augmentation brutale et intense de la basophilie et diminution des activités enzymatiques superficielles. Que ceci représente ou non une dédifférenciation, il semble très probable que ces cellules superficielles soient incapables d'absorber à une allure normale. Par exemple la diminution importante de l'activité de la deshydrogénase succinique empêcherait la production d'énergie nécessaire à beaucoup de transports actifs. Ce problème de la dédifférenciation de la cellule épithéliale dans l'atrophie jéjunale nous amène à envisager maintenant les anomalies histochimiques qui accompagnent cette lésion.

E.- ANOMALIES HISTOCHIMIQUES -

1°/ - Les zones :

L'étude histochimique au cours de l'atrophie de la muqueuse jéjunale permet de distinguer 3 zones distinctes :

- a) - la zone 1 : c'est la région basale de la crypte comportant des cellules petites qui possèdent un taux mitotique plus élevé que la normale.
- b) - la zone 2 : c'est la partie supérieure de la crypte qui a des cellules plus hautes, ayant les propriétés des cellules villositaires :

- . diminution apparente de la basophilie,
- . prédominance de la bordure en brosse et des zones de Golgi,
- . disposition irrégulière
- . propriétés enzymatiques.

c) - la zone 3 : possède des cellules qui diffèrent radicalement de celles de la zone 2, comme nous l'avons vu à l'étude du turnover. L'épithélium est pseudostratifié et surtout les cellules présentent une basophilie cytoplasmique apicale prononcée.

La plus grande partie de cette basophilie peut être éliminée par la ribonucléase bien qu'une certaine part résiste à la digestion. Il se produit dans cette région cytologique une réaction métachromatique avec du bleu de toluidine. Cette réaction suggère la présence d'acide ribonucléique.

Si ces cellules de la zone 3, c'est-à-dire les cellules de surface (au cours de l'atrophie), proviennent de celles de la zone 2, il faut admettre une augmentation brutale de la concentration de Ribonucléoprotéine quand les cellules apparaissent à la surface luminale. A l'opposé de cette abondance apparente de R.N.P. nous allons envisager les lacunes de l'activité enzymatique de cette zone de l'épithélium jéjunal.

2°/ - Troubles des activités enzymatiques :

a) - Activité estérasique :

- . dans la zone 1, à la partie inférieure de la crypte existe une très légère activité, comme dans la muqueuse normale.
- . dans la zone 2, le haut niveau de coloration cytoplasmique est celui que l'on rencontre dans la villosité normale (alors que cette zone se trouve à la partie supérieure de la crypte).
- . En revanche l'épithélium de la zone 3 se caractérise par un degré inférieur d'activité estérasique globale. En outre on note une irrégularité considérable de l'activité dans les cellules de surface. Ici, coloration intense, là modérée ou faible.

Enfin on a signalé des cellules riches en estérase dans le chorion.

b) - Activité Phosphatasique vis-à-vis de l'Adénosine tri-phosphorique en pH alcalin :

Toujours d'après les travaux de H. PADYKULA on trouve dans l'atrophie 3 zones d'activité ATPasique.

Les parties basales des cryptes dilatées n'ont pas la forte activité que l'on va retrouver dans le cytoplasme superficiel des cellules de la zone 2. Cette transition brutale entre les zones 1 et 2 se retrouve aussi bien dans la muqueuse normale que dans la muqueuse atrophiée.

Cependant l'épithélium de la zone 3 montre une coloration moins intense de la surface libre que dans la zone 2. PADYKULA note enfin une modification de la capacité d'hydrolyse parmi les cellules qui composent ce revêtement.

SANLOFF et coll. en étudiant les biopsies jéjunales après un jeûne de 12 à 14 heures chez 9 sujets témoins et chez 4 malades atteints de sprue non tropicale ont mis en évidence chez les malades une diminution marquée, voire une absence, d'activité ATPasique.

Il a mis en parallèle ce trouble enzymatique avec les troubles lipidiques observés. En effet rappelons que dans la muqueuse normale les lipides sont répartis en un fin brouillard au niveau des cellules de recouvrement et en gouttelettes distinctes dans le chorion. Au cours de l'atrophie les gouttelettes de lipides étaient limitées à l'épithélium de recouvrement et à une bande étroite dans la région de la membrane basale. Il n'y en avait aucune dans le chorion. Or la mise au traitement par le régime sans gluten a amené chez deux sujets deux transformations simultanées :

3 à 5 jours après l'exclusion du gluten :

- 1 - les gouttelettes lipidiques sont apparues dans le chorion et ont disparu des cellules superficielles.
- 2 - L'activité ATPasique est réapparue au niveau de l'épithélium de revêtement (et ceci en l'absence de toute amélioration des autres troubles enzymatiques)

Au vu de ces résultats, SANLOFF suggère que le défaut d'absorption des graisses de la sprue se trouve dans le métabolisme intracellulaire ou dans le transport des lipides plutôt que dans la prélèvement des lipides par la muqueuse intestinale, et que ce défaut peut être attribué à une insuffisance de l'activité de l'ATPase au niveau de l'épithélium de recouvrement.

c) - Activité phosphatasique acide :

Elle est diminuée dans l'épithélium jéjunal au cours de l'atrophie. Le maximum de cette diminution est noté dans la couche de surface (zone 3) où il est fréquent de ne pas retrouver du tout d'activité phosphatasique acide. Les autres zones montrent une activité diminuée mais existante.

d) - Activité phosphatasique alcaline -

Il semble bien, d'après PADYKULA, que ce soit la seule activité enzymatique qui reste inchangée dans l'épithélium de surface (zone 3) au cours de l'atrophie. PADYKULA fait cependant une réserve en disant que des petites modifications d'activité ne seraient pas évidentes sur ses préparations histochimiques.

e) - Deshydrogénase succinique -

La zone 3 accuse une nette déficience de cette activité lors de l'atrophie. En outre les travaux histochimiques amènent à penser que cette activité oxydative est diminuée dans tout l'épithélium. Ces résultats revêtent plus d'importance lorsque cette dernière s'ajoute aux modifications d'ultrastructure des mitochondries. Chez les sujets normaux en effet cette activité enzymatique est apparue mitochondriale. PADYKULA trouve chez ses sujets atteints de sprue des Mitochondries anormales dans leur taille, leur forme, leur structure interne, leur opacité aux électrons : elles semblent plus larges et plus rondes ou ovales que normalement et semblent posséder quelques cristaux, la matrice mitochondriale paraissant en général moins dense que normalement.

f) - D'autres déficiences enzymatiques ont été rapportées au cours de la sprue.

SPIRO et coll. ont objectivé une diminution d'activité de :

- la Gluco 6 Phosphate deshydrogénase,
- la DPN diaphorase
- la TPN diaphorase
- l'alphaglycerophosphate deshydrogénase
- la mono-amino-oxydase
- la Bêta glucosaminidase
- et la leucinaminopeptidase.

g) - Enfin la sécrétion muqueuse provenant des cellules à gobelet peut être altérée dans la sprue non tropicale.

Différents auteurs ne sont pas d'accord sur la fréquence des cellules à mucus dans l'atrophie. Alors qu'elles nous sont apparues plus nombreuses (par rapport au nombre total des cellules de l'épithélium) en microscopie optique. PADYKULA en a trouvé moins dans les cryptes et les villosités de la sprue non tropicale. Elle a remarqué en outre que la réserve en mucus de chaque cellule était diminuée.

Après cette étude morphologique et histochimique du syndrome anatomo-pathologique de l'atrophie de la muqueuse jéjunale, on conçoit que ce syndrome entraîne sur le plan clinique de nombreux troubles de l'absorption. Cependant avant d'envisager ces aspects cliniques, il nous reste à étudier deux problèmes :

- 1.- L'étendue des lésions sur grêle.
- 2.- La signification de ces lésions.

F.- ETENDUE DES LESIONS - GRAVITE DE CELLES-CI ; ET LEUR INCIDENCE SUR LES TROUBLES DE L'ABSORPTION.

L'importance de la lésion muqueuse (à type d'atrophie villositaire) au cours d'affections comportant une malabsorption primaire varie.

RUBIN trouve une muqueuse perturbée sur toute la longueur du grêle dans deux stéatorrhées idiopathiques.

SHINER, au cours d'une affection semblable dont le diagnostic avait été affirmé sur des biopsies jéjunales, a pu lors d'une laparotomie ultérieure pratiquer des prélèvements biopsiques sur l'iléon. Elle a constaté les mêmes lésions que sur le jéjunum.

Chez d'autres malades atteints de la même affection le jéjunum distal et l'iléon sont apparus normaux. Longtemps d'ailleurs la sprue non tropicale a été considérée comme comportant une lésion muqueuse primitivement limitée au grêle proximal. RUBIN pensait que la lésion muqueuse principale de la sprue était proximale et que cette lésion proximale était sévère et souvent irréversible; alors le grêle distal, s'il était atteint, l'était moins gravement et de manière sensible à thérapeutique.

En fait GIRWOODS et COOKE ont montré que l'étendue des lésions variait selon les sujets. Leur travail a porté sur 165 malades comprenant :

- 18 maladies coeliaques
- 12 sprues tropicales
- 135 malabsorptions primitives

Ils ont trouvé une grande proportion d'atteinte du grêle proximal et distal.

FRAZER, en étudiant les rapports qui existent entre l'absorption d'une part, l'altération de la muqueuse et le territoire concerné par cette altération d'autre part, individualise quatre

localisations principales possibles :

- 1 - le début du grêle
- 2 - sa partie moyenne
- 3 - sa partie terminale
- 4 - l'ensemble de l'organe.

Un fait semble dominer là encore : dans l'entéropathie au gluten (sprue non tropicale) il est évident que la partie initiale est la plus souvent concernée. Mais au cours de la forme aiguë de cette affection toute la longueur du grêle peut être touchée. Dans la sprue avec stéatorrhée persistante, l'iléon est principalement concerné par le processus pathologique.

Enfin la prédominance de différents troubles d'absorption a permis à FRAZER d'établir le tableau suivant : (dans lequel il rajoute les données radiologiques comparées aux constatations anatomiques).

	Lésions du grêle supérieur	Lésions du grêle inférieur	Atteinte de tout le grêle
Défaut d'absorption des graisses et des protéines	+	+	+
Taux d'absorption diminué pour Glucose, Xylose, graisse de vitamine A	+	-	+
Défaut d'absorption du fer	+	-	+
Défaut d'absorption d'acide folique ...	+	-	+
Défaut d'absorption de vit. B ₁₂	-	+	+
Existence d'anomalies radiologiques sur le grêle supérieur	+	-	+
Existence d'anomalies radiologiques sur le grêle inférieur	-	+	+

Tableau extrait de "Intestinal biopsy" édité par Ciba foundation Study Group - "on the significance of mucosal damage" A.C. FRAZER.

En pratique, il est impossible d'apprécier l'extension en longueur réelle du processus d'atrophie : les prélèvements, on l'a vu portent en général sur le duodénum ou le jéjunum proximal et l'on ne cherche pas à descendre plus loin pour des raisons surtout techniques. D'autre part il nous est apparu que les lésions sont rarement réparties de façon uniforme et que, si elles siègent

.../...

électivement au niveau du grêle initial et qu'elles respectent plus ou moins le grêle terminal, elles peuvent se répartir par plages. Cela implique la nécessité de prélèvements multiples. Il est ainsi actuellement impossible de définir la proportion de l'atteinte, et plus encore le degré d'extension à partir duquel apparaissent les phénomènes de malabsorption.

Ce rôle de l'extension en longueur des lésions, difficile donc à apprécier quantitativement, explique en partie l'absence apparente de corrélation entre sévérité de la lésion muqueuse sur un prélèvement, et troubles de l'absorption, absence de corrélation rapportée par beaucoup d'auteurs. Une autre explication à ce fait peut être donnée par l'observation de cellules relativement normales voisinant avec des altérations sévères. FRAZER avance l'hypothèse que l'absorption pourrait être meilleure dans une muqueuse très atrophiée où le matériel nutritif peut pénétrer dans les cryptes qui sont bordées à leur partie supérieure par des cellules épithéliales d'apparence villositaire, que dans une muqueuse moins atteinte mais présentant des villosités en forme de massue.

En fait nous pensons que l'atrophie peut rendre compte de la malabsorption à cause de 3 facteurs :

- le facteur villositaire : la disparition de l'architecture villositaire détermine une réduction de surface d'absorption par un coefficient 10.
- le facteur cellulaire : la disparition de la bordure en brosse réduit cette surface par un coefficient supplémentaire de 20. A cette simple notion de surface s'ajoutent les troubles qu'entraîne la perte de la plupart des mécanismes de transport actif caractéristiques de l'absorption et dont nous avons vu que beaucoup étaient localisés à cette bordure en brosse.
- le facteur "extension en longueur des lésions" sur lequel nous ne reviendrons pas.

6.- SIGNIFICATION DE CES LESIONS - SPECIFICITE -

1.- La découverte du syndrome anatomopathologique d'atrophie lors d'une biopsie apporte-t-elle la preuve d'une affection précise ? Il semble à première vue que non. Cependant l'étude des corrélations cliniques et anatomo-pathologiques a permis d'apporter certains faits bien précis. En particulier il apparaît qu'il faille classer dans 2 catégories distinctes les syndromes d'atrophies partielles ou discrètes et ceux en rapport avec une atrophie totale. A ce sujet le travail de ROY-CHOUDHURY et coll. est très significatif. Nous avons vu lors de l'étude de la lésion histologique en microscopie optique que cet auteur avait classé les différents tableaux anatomopathologiques en trois stades : les 2 premiers

définissaient une atrophie discrète et partielle, le 3ème avait les critères de l'atrophie totale avec muqueuse plate. Or ce travail était fondé sur 1.500 biopsies et 900 patients, les biopsies ayant été pratiquées dans un grand nombre d'affections. Il ressort de cette étude que :

a) - Les anomalies mineures caractérisées par les stades I et II étaient retrouvées dans beaucoup de circonstances :

- . Dans l'entérite régionale - sur 33 malades, 45 prélèvements ont été étudiés :

- 15 sont normaux
- 24 sont au stade I
- 6 sont au stade II

- . Dans les suites de gastrectomie - Sur 55 biopsies :

- 23 sont normales
- 31 sont au stade I
- 1 présente un stade III : il s'agissait d'une sprue qui a guéri au régime sans gluten.

En outre ont été étudiées les anses efférentes et afférentes à l'anastomose: Des aspects de stade I ont été vus dans ces 2 anses, et la muqueuse se normalisait petit à petit, les prélèvements à 25 cm de l'anastomose étant pratiquement normaux.

- . Au cours de la colite ulcéreuse, 12 patients avaient une muqueuse jéjunale normale, 9 avaient des lésions de stade I.

- . Les auteurs ont étudié en outre la muqueuse du grêle au cours de pancréatite, Biermer, déficience en acide folique, diabète, cirrhoses, amylose, diverticulose, thyrotoxicose et myxoedème, arthrite rhumatoïde, lupus erythemateux, épilepsie traitée par les anticonvulsifs, hépatite, ictère obstructif, hyperparathyroïdie, polycytémie, porphyrie, sarcoïdose, Addison, anorexie mentale. Au cours de toutes ces affections les biopsies ont donné :

- soit des résultats normaux
- soit des anomalies du stade I ou plus rarement II.

b) - L'atrophie au stade III a été retrouvée chez les malades présentant une sprue non tropicale ou maladie coeliaque ou stéatorrhée idiopathique. Mais la spécificité de cette lésion doit être discutée : en effet l'atrophie au stade III existe aussi

- certes au cours de la sprue tropicale (cependant à un degré moindre)
- mais aussi au cours d'état d'hypogammaglobulinémie et au cours de réticuloses malignes.

.../...

A propos de la sprue tropicale il faut signaler que sur un grand nombre de malades étudiés à Porto-Rico et en Inde, le stade III est resté rare. On a pu se demander si, dans ces pays, une stéatorrhée idiopathique n'était pas parfois considérée comme une sprue tropicale, ce qui pourrait expliquer les quelques aspects de stade III.

A propos des 2 autres affections : hypogammaglobulinémie et réticulose, on peut se poser le problème de la coïncidence de survenue avec la sprue et surtout celui de la pré-existence éventuelle d'une des maladies se compliquant secondairement à l'autre. Si CARAEMER conteste que l'atrophie puisse être due à la réticulose, il semble probable que la maladie coeliaque puisse se compliquer de réticulo-sarcome. En effet sur 67 décès de la série des maladies coeliaques (100 cas) étudiés par ROY-CHOUDHURY, la moitié sont morts d'affection maligne digestive. Cet auteur pose ainsi le problème de la maladie coeliaque, état pré-cancéreux. Au sujet de l'hypogammaglobulinémie on peut envisager qu'elle puisse entraîner un dysmicrobisme qui pourrait lui même induire l'atrophie. Mais ce n'est là qu'une hypothèse.

Il apparaît bien cependant que la différenciation entre le stade III de l'atrophie d'une part et les stades I et II, sans contenir de notion de spécificité évidente, soit un critère de diagnostic important. Il est curieux de constater que ce critère a été peu retenu dans la littérature, mis à part l'importante étude de ROY-CHOUDHURY et coll.

Les stades I et III réunissent donc un grand nombre d'affections. La signification de ces stades reste à découvrir.

2.- Le problème qui nous intéresse est celui de la sprue.

Puisque sa lésion anatomique (Atrophie au stade III) n'est pas apparue spécifique ni pathognomonique de façon certaine et constante quoique étant nécessaire au diagnostic, on peut rechercher des critères de la spécificité de cette maladie :

- . dans l'étude de son étiologie
- . dans des recherches physico-pathologiques.

a) - Au point de vue de l'étiologie, on tend actuellement à assimiler l'entéropathie au Gluten à la maladie coeliaque de l'enfant et à la sprue non tropicale. Il existe pour cela des arguments dont le plus évident est clinique. En effet de nombreux travaux, et la pratique des patients atteints de cette maladie montrent :

- que l'élimination du gluten dans le régime du malade entraîne dans la grande majorité des cas une amélioration clinique importante, souvent doublée d'une régénération anatomique, en général lente et souvent incomplète.

- que l'absorption de gluten chez un tel malade amélioré provoque très rapidement la réapparition des troubles cliniques et histologiques.

Il ne semble pas cependant que ce critère de sensibilité au gluten soit absolument spécifique.

- En effet certaines sprues non tropicales évidentes répondent mal au régime sans gluten. PINK et CAREMER sur 54 malades atteints de sprue et mis au régime sans gluten ont obtenu 70 % de récupération rapide jusqu'à une bonne santé et 30 % de mauvais résultats. Les auteurs ont classé ces 30 % (16 malades) en trois groupes :

- . groupe 1 : 5 malades se sont aggravés après mise au régime. Ils avaient une lésion muqueuse sévère et particulièrement extensive. Les auteurs ont noté à leur sujet une diminution frappante du nombre des cellules de Paneth (confinant à l'absence). L'aggravation fut parfois stoppée par les corticoïdes.
- . groupe 2 : 3 malades ont gardé leur affection chronique, mais avaient en plus de leur atrophie muqueuse une déficience pancréatique.
- . groupe 3 : 8 malades n'ont répondu que partiellement au régime sans que l'on ait trouvé de cause à cette réponse médiocre.

- D'autre part, certaines atrophies partielles (des stades I et II) ou secondaires à une lésion connue peuvent être améliorées par le régime sans gluten. Cette constatation qui enlève le caractère spécifique de ce traitement entraîne un corollaire pratique : que la lésion soit primitive ou secondaire, le malade peut bénéficier du régime sans gluten et celui-ci doit être essayé.

Une réserve cependant doit être formulée à propos des échecs de ce régime dans la sprue non tropicale. C'est la difficulté que comporte sa réalisation pratique. Il semble cependant que les 54 malades de CAREMER aient été très strictement suivis par un service diététique.

- b) - Le mode d'action du gluten est encore actuellement ignoré et l'on en est aux hypothèses :

- Le gluten est une protéine complexe que l'on trouve dans les dérivés du blé et du seigle. C'est dire la difficulté qu'il y a à faire suivre ce régime. La liste des aliments interdits (confer le tableau) peut se trouver incidemment rallongée par des produits d'alimentation à première vue difficiles à

soupçonner comme contenant du gluten. Ceci nous est arrivé chez une malade qui suivait bien son régime, mais buvait du nescafé dont il faut savoir qu'il contient de la farine ! Elle ne s'est améliorée qu'à l'arrêt de ce breuvage.

ALIMENTS RICHES EN GLUTEN	ALIMENTS SANS GLUTEN
Pains, biscottes, biscuits et autres variétés.	Riz
Pâtisseries et de nombreuses confiseries.	Pommes de terre
Pâtes alimentaires, vermicelles, semoules.	Carottes et légumes verts.
Farines de blé, de seigle (et les farines composées commerciales, y compris de nombreuses crèmes de riz).	Laits, Fromages naturels.
Petits déjeuners tout préparés.	Viandes
Entremets en poudre.	Poissons
Pâtés, farces, hachis, saucisses et chair à saucisse.	Oeufs
Potages en sachets	Huile et beurre
Sauces épaissies par de la farine.	Sucre, confiture, Miel, bonbons acidulés.
Nescafé.	Fruits.

Le gluten peut être fractionné et ses différentes fractions ont été étudiées par FRAZER dans la détermination des troubles de la sprue. L'extraction par l'alcool conduit à la gliadine. Les autres fractions découlent :

- d'une hydrolyse acide qui conduit à l'hydrolysate acide complet.
- d'une hydrolyse peptique et trypsique qui conduit aux fractions III (et III AF après autoclave et ultrafiltration) et VII (après incubation avec un extrait de membrane de muqueuse intestinale).

PRODUIT DE DEPART	ACTION	PRODUIT OBTENU	ACTION	PRODUIT OBTENU	ACTION	PRODUIT OBTENU
GLUTEN	Digestion peptique et trypsique	FRACTION III	Autoclavage et ultra- Filtration	FRACTION III AF.	Incubation avec Extrait de membrane de muqueuse du grêle	FRACTION VII.
	Hydrolyse acide	Hydrolysate acide complet				
	Extraction alcoolique	Gliadine				

Les effets de ces différentes fractions sont étudiés :

- chez des sujets atteints de sprue améliorés par le régime sans gluten ;
- sur des tissus isolés avec étude du réflexe péristaltique sur l'intestin de rat et recherche d'une réponse sur du tissu de cobaye sensibilisé au gluten.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

.../...

	GLUTEN ou GLIADINE	FRACTION III.	FRACTION III A.F	FRACTION VII
Effet sur les patients atteints de sprue mais normalisés par le régime sans gluten :				
- Retour de la stéatorrhée	+	+	+	-
- Nouvelles lésions muqueuses....	+	0	0	0
- Diminution de l'absorption du xylose	0	0	+	0
- Augmentation du taux des anti- corps circulants	+	+	0	-
Effet sur les tissus isolés :				
- Inhibition du réflexe péristal- tique	0	+	+	-
- Réponse du tissu sensibilisé au gluten	+	+	-	0

+ positif - négatif 0 non testé

Tableau extrait de l'article de A.C.FRAZER : "On the significance
of mucosal damage"
Intestinal Biopsy - CIBA FOUNDATION N° 14

- Diverses hypothèses ont été étudiées quant au mécanisme
d'action de ce gluten :

- a) - Il pourrait s'agir d'une action de nature allergique. La dé-
couverte d'anticorps antigliadine chez des sujets atteints de
maladie coeliaque serait un argument dans ce sens. Mais de
tels anticorps ne sont pas constamment retrouvés d'une part,
et d'autre part leur cytotoxicité n'est pas démontrée.
- b) - Il pourrait s'agir d'un mécanisme d'inhibition enzymatique
cellulaire provoquant un défaut de la barrière muqueuse.
L'étude de l'action des différentes fractions du gluten pour-
rait plaider en ce sens, mais on comprend assez mal alors

.../...

l'atrophie à la fois épithéliale et villositaire. Cependant ce déficit enzymatique éventuel pourrait être génétiquement déterminé. Un certain nombre de travaux ont en effet conclu à la possibilité de biais génétique dans l'incidence de la maladie coeliaque (THOMPSON 1951, BOYER et ANDERSON 1956, CARTER SHELDON et WALKER 1959, MAC DONALD, DOBBINS et RUBIN 1965, COOKE, et enfin EBBS et coll.)

- c) - PARKINS en 1966 a recherché à définir l'action de la gliadine sur différents systèmes enzymatiques de biopsies intestinales chez des témoins sains et chez des sujets atteints de maladie coeliaque. L'action sur l'estérification du Palmitate $1-C^{14}$ de même que sur le métabolisme du Glucose $U-C^{14}$ n'a apporté aucun résultat significatif. A l'insuccès de ces 2 méthodes de test, l'auteur donne 5 raisons possibles :
- . les méthodes étaient trop peu sensibles et l'influence toxique de la gliadine n'excédait pas la variabilité inhérente aux résultats, variabilité issue de la nécessité d'utiliser des groupes appariés de biopsie (1 contrôle + 1 mal.coeliaque)
 - . les biopsies pouvaient n'être pas restées métaboliquement actives in vitro pendant la durée totale de l'incubation.
 - . l'influence toxique de la gliadine réclamait une période d'incubation supérieure à celle utilisée.
 - . le contact entre les biopsies et les substances tests pouvait être défectueux.
 - . enfin la gliadine pouvait n'avoir aucun effet in vitro et nécessiter un environnement in vivo.

Cependant PARKINS a obtenu des résultats plus significatifs en étudiant la consommation d'oxygène dans les 2 types de biopsies. Il a pu par cette méthode montrer que :

- Les biopsies restent métaboliquement actives pendant six heures, ce qui élimine la 2ème raison d'échec des précédentes expériences,
- Il existait une augmentation de consommation d'oxygène dans près d'un tiers des specimens contrôlés et des specimens atteints de sprue. Cette action n'est pas spécifique car elle a pu être reproduite par des acides aminés purs et les produits de digestion de l'albumine.
- Dans plus d'un tiers des specimens issus de sujets atteints de sprue et dans un groupe de biopsies issues d'un sujet gastrectomisé, l'auteur a noté un effet inhibiteur de la gliadine sur la captation d'oxygène. Cet effet inhibiteur ne provenant ni du pH ni de la composition ionique du milieu d'incubation.

.../...

IV.

- CORRELATIONS CLINIQUES - =====

La précédente étude nous a permis d'arriver à la notion d'un syndrome bien défini par deux principaux traits ;

- l'atrophie de la muqueuse jéjunale et du grêle en général,
- la sensibilité au gluten.

Nous allons étudier maintenant les principaux tableaux cliniques associés à ce syndrome.

A.- LA FORME TYPIQUE, QUASI THEORIQUE, REALISE UNE GRANDE MALABSORPTION AVEC DIARRHEE, STEATORRHEE ET STIGMATES DE NOMBREUSES CARENES.

L'observation (n° 1) de Mme B.. donne de cette forme un assez bon exemple.

Cette malade, née en 1932, vient consulter dans le service du Pr. Ch. DEBRAY en Février 1964 pour une "diarrhée au long cours".

1.- L'interrogatoire nous apprend que cette femme de 32 ans a toujours souffert d'une diarrhée dont elle ne peut nous donner une date précise de début, mais qui existait déjà dans l'enfance. Cette diarrhée, qui, lorsqu'elle est venue consulter était d'environ 8 selles liquides par jour, n'avait jamais paru répondre à une cause déclenchante particulière. Elle survenait dans l'enfance et l'adolescence plusieurs fois par an, durant pendant des périodes variables. Toute cette évolution a été marquée par 2 faits :

- en 1952, la malade ayant alors 20 ans, présente des douleurs violentes débutant par des gargouillements dans tout le ventre, puis se localisant dans le côté droit et s'accompagnant d'une diarrhée profuse que l'on a pu chiffrer à 9 litres en quelques heures ; elle présentait parallèlement un amaigrissement considérable (7 kilogs en 4 jours), une asthénie extrêmement marquée, des douleurs musculaires. Après rééquilibration, cet accident a été sanctionné par une appendicectomie. L'état de la malade s'est petit à petit amélioré, mais de nouvelles crises, moins violentes ont persisté. La malade reprenant un poids normal entre les crises.
- en 1953, les crises douloureuses s'exagèrent au cours d'une grossesse. A chaque fois ces crises régressent sans explication.

.../...

- en 1956, le diagnostic de sprue est évoqué à Bordeaux dans le service du Pr. DUBARRY, devant ces accès de diarrhée inexpliqués, associés à une anémie que l'on chiffre à 3.000.000 de globules rouges. Ce diagnostic entraîne la prescription de 2 médicaments :

- . vitamine B.12

- . Corticoïdes

Ce traitement n'a qu'un résultat très partiel et négligeable puisque entre 1956 et 1964, les poussées diarrhéiques continuent, entrecoupées de périodes où les selles restent quand même nombreuses (8 par jour).

2.- C'est une nouvelle crise violente qui l'amène en 1964 à une hospitalisation dans le service du Pr. DEBRAY.

L'examen clinique découvre une femme très amaigrie (48 kg pour 1 m,63), très asthénique, présentant une atrophie musculaire marquée. Son abdomen est sensible dans son ensemble, mais plus douloureux dans la région sous-costale droite. Il présente d'autre part un ballonnement généralisé. Il existe une peau fine mais non pigmentée. La malade est au contraire pâle. Ses cheveux sont fins et secs. Elle se plaint d'une glossite avec aphtes. Elle a les chevilles un peu déformées par un oedème discret. On lui trouve un signe de Chvostek. Le reste de l'examen ne trouve rien d'anormal : Foie normal, rate normale, appareils respiratoire et cardio-vasculaire normaux. Sur le plan génital, elle se plaint d'une aménorrhée. Pas d'adénopathie.

Les examens complémentaires sont les suivants : urée, glycémie, bilan hépatique, amylasémie, amylasurie, sont normaux. La vitesse de sédimentation est à 6-14. Mais l'électrophorèse des protéines montre une petite hypoprotidémie à 60 grammes par litre avec une albumine à 35 g/l.

- . le fer sérique est inférieur à 54 γ %

- . le calcium à 85 mg.

- . l'anémie est à 3.780.000 avec une hémoglobine à 44 et une valeur globulaire à 0,59

Le diagnostic étant dès l'abord loin d'être établi devant le caractère aigu des douleurs et des signes digestifs, l'exploration s'est complétée :

- d'une cholécystographie qui a montré une vésicule dystonique, volumineuse, mais sans calcul et sans obstacle à l'évacuation, les voies biliaires étant normales,
- d'une urographie intra-veineuse normale mis à part un mégauretère double.
- d'une laparoscopie qui a montré un foie et une rate normaux mais des dilatations lymphatiques sur les anses grêles. Le caractère normal du foie a été confirmé par une ponction biopsie.

.../...

- d'une étude coprologique qui a montré des selles d'évacuation non accélérée (le jour de l'examen), sans hypersécrétion. Il existait : des fibres musculaires rares paraissant bien digérées, une stéatorrhée acide et savonneuse très marquée, une augmentation des putréfactions, une absence de parasite, des signes d'irritation de la muqueuse et une réaction à l'hématine très positive. Il n'y a malheureusement pas eu de dosage de lipides dans les selles.
- Enfin des radios digestives :
 - un colon normal
 - un grêle montrant une distension considérable des anses jéjunales avec un aspect effiloché anormal. Au milieu du grêle les anses sont encore dilatées, mais d'aspect plus normal. A la fin du grêle, une grosse anse ronde dessine un cap adhérentiel à son extrémité inférieure. Le coecum est normal.
- Après une artériographie mésentérique supérieure qui n'a rien montré d'anormal, la décision est prise, dans l'idée de phénomènes obstructifs, d'opérer la malade.

3.- L'intervention a lieu le 10/3/1964 : Elle découvre une bride coecopariétale que l'on sectionne. Le fond coecal et la dernière anse grêle sont basculés dans une fossette paracoecale. Il existe quelques adénopathies mésentériques. On prélève un ganglion et un fragment de muqueuse iléale : L'histologie répond à ces deux prélèvements : aspect normal.

Il n'existait donc aucune lésion histologique évocatrice de sprue. Certes le fragment était iléal.

Les suites opératoires sont très simples.

La malade sort.

Elle va bien pendant 1 an sous un traitement associant Ganidan - Cortancyl et antispasmodique.

Elle reprend 4 kilogs rapidement, mais la diarrhée persiste à 5 ou 6 selles par jour.

4.- Entre Mars 1964 et Juillet 1965 l'évolution est émaillée :

- d'une poussée de diarrhée intense avec 12 selles par jour, entraînant une perte de poids de 4 kg en 3 jours. La malade hospitalisée en clinique est traitée par aspiration et rééquilibration hydro électrolytique. L'état aigu régresse et la malade sort ;
- de troubles des règles : aménorrhée de 3 mois, puis métrorragie qui entraîne un traitement médical.

5.- En Août 1965 une nouvelle crise faite de diarrhée profuse et de ballonnement important amène la malade dans le service du Pr. Ch.DEBRAY.

L'état est dominé par une deshydratation importante avec dénutrition. La protidémie est à 40 g %/‰. L'examen clinique n'apporte rien de plus que celui de 1964. Des examens radiologiques faits juste avant l'hospitalisation ont montré : un estomac normal, un colon normal, mais des niveaux liquides sur le grêle.

Après traitement symptomatique et rééquilibration de la malade, on pratique l'examen qui devait donner le diagnostic :

6.- La biopsie de muqueuse jéjunale - Faite le 10/9/1965; elle montre :

- une atrophie quasi totale des villosités,
- l'épithélium de surface est plan, formé de cellules cylindro-cubiques à cytoplasme éosinophile et à noyaux centraux.
- cet épithélium se continue directement avec des cryptes de Lieberkhühn dont la proportion de cellules mucipares et de cellules bordantes est normale.
- sur l'un des fragments existent deux ébauches de villosités qui sont épaisses et dont la hauteur est inférieure au quart de la hauteur totale de la muqueuse.
- le chorion est épaissi par un infiltrat cellulaire assez dense formé de lymphocytes et surtout de plasmocytes et d'histiocytes.

Il s'agissait donc d'une atrophie presque totale des villosités avec infiltration inflammatoire du chorion. La biopsie a été très bien supportée.

Dès lors le diagnostic de maladie coeliaque s'est trouvé posé. Il restait cependant :

- . à rechercher une lésion associée éventuelle
- . à préciser le bilan de la malabsorption.
- . à instituer un régime sans gluten qui aurait une valeur thérapeutique et diagnostique.

a) - La recherche d'une lésion associée

- . a permis d'éliminer sur les examens cliniques et hématologiques toute idée d'hémopathie ou de réticulopathie.
- . par une immunoélectrophorèse, a éliminé également une hypogammaglobulinémie, (on n'a noté qu'une légère baisse des β_2 A globuline).
- . par les examens radiologiques, on a écarté toute idée de tumeur digestive.

.../...

- . Le rôle de l'anomalie du coecum et de la fin du grêle a été discuté. Le rôle de la stase que cette anomalie a pu entraîner, et secondairement celui d'une prolifération microbienne n'est pas apparu raisonnable à retenir.
- . Un fécalogramme a fait éliminer l'existence d'une composante pancréatique dans le syndrome. Il concluait à une diarrhée importante, surtout aqueuse avec stéatorrhée modérée. La digestion des protides est assez bonne et malgré l'activité protéolythique nulle, on ne peut envisager de composante pancréatique. Insuffisance digestive grêle avec réaction colique. Cet examen donnait les chiffres portés sur le tableau 1.
- . Cette malabsorption sans atteinte pancréatique a été confirmée par un test au xylose perturbé : élimination de 2 grammes seulement en 5 heures.

b) - Préciser le bilan de la malabsorption

par la clinique d'abord :

- l'amaigrissement autour de 50 kg
- l'atrophie musculaire

signaient la dénutrition.

- l'oedème quoique discret relevait de la même cause
- les téguments, les cheveux fins et secs, les troubles des règles pouvaient être mis sur le compte de troubles hypophysaires en rapport avec cette dénutrition,
- le signe de Cavostek précédemment retrouvé pouvait traduire un trouble de l'absorption du calcium.
- la pâleur traduisait l'anémie,
- enfin la glossite enrichissait ce tableau.

Les examens paracliniques montrèrent :

- un calcium à 90 mg (mais il avait été plus bas)
- un fer sérique à 70 γ /100 ml avec un coefficient de saturation à 30 % (il était à 54 γ en 1964).
- des protides sanguins à 40 g/litre,
- des lipides sanguins à 3 g/l.

c) - Enfin observer l'évolution sous régime sans gluten

Elle a été cliniquement remarquable.

En quelques jours la malade n'a plus eu que 1 à 2 selles par jour. Ces selles sont restées encore pâteuses quelques-temps avant de redevenir normales.

Le 23 novembre, c'est-à-dire environ 2 mois après la mise au régime, la malade pèse 62 kilogs, ce qui ne lui était jamais arrivé jusque là.

.../...

	7/9/1965	17/10/1965 après 1 mois de régime sans gluten
- Azote total	3,4 g	4,5
- Azote protéique	2,4	3,4
- Azote soluble	1	1,1
- Lipides	15,7	11,1
- Cendres	4,5	13
- Cellulose	9,1	41,1
- H ₂ O	635 ml.	294
- Sodium	36,8 Meq	8,9
- Potassium	35,8 Meq	9,4
=====		
- Poids frais 24 h.....	680 g	381
- Poids sec	45,3	87
- Pourcentage du poids sec/: poids frais..	6,65	22,9
. Protides	32,9	24
. Azote soluble	2,3	1,3
. Lipides	34,6	12,7
. Cendres	10	14,9
. Cellulose	20,2	
=====		
- Activité protéolythique spontanée	nulle	16 v. 75 % Trypsique

Tableau 1 - Fécalogrammes avant et après 1 mois de régime sans gluten.

parallèlement, et très rapidement l'asthénie a régressé, la glossite a disparu, le teint est devenu plus coloré. En bref s'est réalisée une amélioration clinique quasi absolue.

Sur le plan paraclinique :

- la protidémie qui était de 40 g/l est remontée à 60 g le 20 septembre et à 72 le 12 octobre,
- la calcémie était à 100 mg/l à la même date,
- le fer sérique à 170 γ %,
- la numération du début octobre montre 4.860.000 G.R. La valeur globulaire tend à remonter 0,75 puis 0,92.
- les lipides sanguins sont à 5 g 10.
- le fécalogramme montre les chiffres portés sur le tableau 1. On note la diminution importante du taux des lipides et la réapparition d'une activité trypsique.

Mais surtout, l'évolution a été suivie sur de nouvelles biopsies de muqueuse jéjunale.

Le 17/10, elle montre une tendance à la réparation de l'abrasion à certains endroits.

Enfin le 6/6/1966, c'est-à-dire après 8 mois de régime sans gluten, la biopsie permet les constatations suivantes :

Les villosités présentent une "réponse" notable. Certes par endroit il n'y a pas de villosité. Mais le plus souvent on voit des villosités bien différenciées avec une hauteur égale à la moitié de la hauteur totale de la muqueuse. L'axe des villosités est épaissi par une légère sclérose et par un infiltrat inflammatoire polymorphe (lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires éosinophiles). En mars 1967 : la muqueuse est d'épaisseur normale, la bordure en brosse est bien différenciée, mais les villosités repoussées restent courtes. Les cryptes sont normales, les cellules de Paneth aussi.

7.- En conclusion : Cette observation illustre bien certains points :

- 1) - il a fallu attendre la biopsie de muqueuse jéjunale pour poser le diagnostic,
- 2) - les lésions correspondaient au stade III de ROY-CHOUDHURY et il s'agissait effectivement d'une stéatorrhée idiopathique.
- 3) - les premières manifestations remontaient à l'enfance,
- 4) - il n'a pas été trouvé en 1964 de lésion iléale sur la biopsie per-opératoire alors qu'il existait très probablement déjà des lésions jéjunales.
- 5) - le grêle proximal présentait des anomalies radiologiques.

.../...

- 6) - un problème s'est posé à propos de l'absorption du fer. En effet sur les 2 premières biopsies jéjunales, on a observé une absence de fer et de macrophage, ce qui a fait discuter ou bien une absence d'absorption ou bien au contraire une absorption très rapide. Ce fait reste malgré tout difficile à expliquer car la malade avait reçu des transfusions.
- 7) - cette atrophie au stade III a présenté au cours de son évolution, malgré le caractère peu typique des "poussées", quasiment tous les signes de la malabsorption.
- 8) - enfin la lentour et le caractère incomplet de la réparation muqueuse 8 mois après le début du traitement est à opposer à l'amélioration quasi immédiate et remarquable de l'état clinique.

Une biopsie a été pratiquée 1 an après. L'amélioration villositaire était cette fois-ci beaucoup plus importante, mais l'aspect n'était pas encore normal.

Cette observation a pu être rapportée comme illustration de la forme typique de stéatorrhée idiopathique, forme qui réunit de nombreux stigmates de malabsorption portant sur les protides, les lipides, les glucides, le fer, le calcium et très sûrement sur d'autres éléments qui n'ont pas été étudiés (vit. B.12, acide folique, vit. D, etc...)

En réalité les tableaux réalisés sont souvent moins complets.

B.- FORMES DISSOCIEES -

Ces formes dissociées quant à leur aspect clinique peuvent correspondre néanmoins à un fragment biopsique avec muqueuse complètement plate. Les différents travaux de la littérature concordent sur ce point. On peut cependant comparer les travaux de J.R. ROSS et coll. et ceux de DHUMEAUX, ERLINGER, RAMBAUD et BERNIER. Ces derniers ont étudié sept malades atteints d'atrophie diffuse de l'intestin grêle. ROSS a publié sous le titre "Entéropathie au gluten et maladie du squelette" la fréquence des différents signes chez 42 patients atteints de cette entéropathie.

- Chez ces 42 malades :

La diarrhée était retrouvée dans	85 %	des cas
L'amaigrissement	"	" 57 % "
Les douleurs abdominales	"	" 29 % "
L'oedème	"	" 29 % "
Les douleurs osseuses	"	" 19 % "
La tétanie	"	" 10 % "
Le défaut de croissance	"	" 2 % "
L'hématurie	"	" 2 % "
La polynévrite	"	" 2 % "
Les signes cliniques		
d'hypokaliémie	"	" 2 % "

- Chez les 5 malades de DHUMEAUX :

La diarrhée était constante
 L'asthénie également
 L'amaigrissement présent dans 4 cas
 Les oedèmes présents dans 2 cas
 La tétanie dans 4 cas
 Les douleurs osseuses dans les 5 cas
 L'anémie dans 1 cas.

Sur le plan biologique, les tests choisis ne sont pas toujours les mêmes selon les travaux

- ROSS donne les résultats :

de l'hémoglobine qui sont anormaux dans	67 %	des cas
de la protidémie	55 %	"
de la calcémie	48 %	"
du cholestérol	46 %	"
le temps de QUICK	29 %	"
des phosphatases alcalines	27 %	

- Chez les malades de DHUMEAUX :

L'hémoglobine est anormalement basse ..	7 fois
La protidémie	6 fois
Les lipides totaux	6 fois
Le cholestérol	6 fois
Le temps de QUICK	4 fois
La calcémie	7 fois
La phosphorémie	3 fois
La magnésémie	3 fois
Les lipides fécaux dépassent la normale	7 fois
L'azote fécal dépasse	4 fois
L'absorption de la vit. B ₁₂ au test de Schilling est abaissée dans	6 fois

Ainsi tous ces signes tant cliniques que biologiques peuvent se rencontrer de façon isolée ou tout au moins très prédominante chez un malade particulier, malgré l'aspect univoque de la muqueuse qui ne montre qu'une atrophie au stade III. Nous rapportons par la suite quelques observations qui illustrent un tel état de fait.

1.- Tableau d'ostéomalacie.

a) - Observation n° 2 - Madame P. Junco, 42 ans, est hospitalisée en Juillet 1966 pour des douleurs diffuses des membres inférieurs et une altération profonde de l'état général.

Cette femme de 42 ans, d'origine espagnole, mère de deux jeunes enfants, n'a aucun antécédent notable, à l'exception

.../...

toutefois d'une tendance diarrhéique dans l'adolescence qui a disparu depuis une vingtaine d'années.

Les douleurs des membres inférieurs sont survenues il y a 2 ans, en fin de grossesse, puis se sont estompées progressivement, la malade n'allaitant pas son nourrisson, pour réapparaître depuis six mois en même temps que se développent un amaigrissement important (18 kg en deux ans) et une asthénie profonde.

Actuellement, la malade pèse 40 kg pour une taille de 1 m,45, son teint est blafard et terne ; elle geint sans cesse et paraît accablée de fatigue. Les douleurs intéressent de façon diffuse les lombes, les fesses, la racine des cuisses et entraînent par leur violence et leur ténacité une impotence fonctionnelle notable. La mobilisation des hanches et la pression sur le grêle costal déterminent de vives douleurs. Mais le jeu articulaire est normal, la mobilité rachidienne respectée. L'examen clinique est strictement normal.

L'aspect radiologique du squelette, pâle et délavé est celui d'une ostéomalacie, authentifiée par la présence de nombreuses stries de Looser-Milkman : on ne compte pas moins de 15 fissures situées aux points d'élection sur le bassin et les omoplates, affectant en outre les métacarpes et les côtes.

L'exploration du métabolisme phosphocalcique donne les résultats suivants :

- calcémie 80 mg/l
- phosphorémie 24 mg/l
- phosphatases alcalines 11 unités B.
- calciurie de base très variable, toujours inférieure à 100 mg/24 heures.
- épreuve de calciurie par surcharge :
 - . calciurie de base..... 73 mg/24 heures
 - . calciurie après injection I.V. de 176 mg de calcium 95 mg/24 heures
- L'épreuve à la vitamine D₂ a été intentionnellement omise pour éviter toute interférence thérapeutique.
- Biopsie osseuse (crête iliaque) : aspect typique d'ostéomalacie avec bordures ostéïdes larges très apparentes et ostéoblastes actifs et bien différenciés.
- Epreuve au Calcium 45 :
 - . Calcium échangeable : 18,6 g (valeur très élevée)
 - . Pourcentage de radioactivité éliminée en 24 heures : 0,5 % (valeur très basse)
 - . Coefficient d'élimination digestive : 25 % (valeur très basse).

.../...

Ces résultats témoignent à la fois d'une malabsorption et d'une avidité extrême de l'os pour le calcium.

L'enquête diététique ne révèle pas de carence d'apport calcique. Il n'y a pas de trouble digestif, pas de diarrhée. Cependant, en raison des données biologiques précédentes, nous tentons d'identifier un syndrome de malabsorption. Celui-ci se trouve confirmé par les investigations suivantes :

- Le transit du grêle montre une dystonie intestinale fragmentant la baryte qui floccule dans l'iléon, conséquence d'une hypersécrétion muqueuse.
- Le fécalogramme, portant sur une selle pâteuse de 200 gr met en évidence une stéatorrhée acide et savonneuse très abondante.
- Le fer sérique est effondré au dessous de 50 γ /100.
- Surtout la biopsie du grêle révèle une atrophie villositaire très importante :
 - . à la loupe les villosités sont à peine ébauchées,
 - . le microscope confirme cet aspect morphologique associé à une desquamation de l'épithélium de surface, témoignant de la fragilité extrême de la muqueuse, et à une réaction inflammatoire du chorion. Il existe donc une jéjunite inflammatoire avec fragilité épithéliale et atrophie villositaire presque totale.

Les autres examens complémentaires n'ont révélé ni déficit des immunoglobulines, ni anémie, aucun signe biologique de tubulopathie. L'examen radiologique de l'estomac et du colon est normal. Il n'existe ni parasite intestinal, ni perturbation de la sécrétion pancréatique externe. Les 17 Cétostéroïdes et 17 hydroxycorticoïdes urinaires sont diminués.

Nous établissons en définitive que cette femme de 42 ans est atteinte d'un syndrome de malabsorption complexe intéressant essentiellement le calcium, responsable d'une ostéomalacie, et accessoirement d'une façon biologique les graisses et le fer. La biopsie du grêle révélant une atrophie totale des villosités incite à retenir une intolérance au gluten.

C'est pourquoi la malade est mise uniquement à un régime sans gluten, sans aucun supplément calcique, ni, bien entendu, de vitamine D.

Nous l'avons revue cinq mois plus tard. Elle déclare avoir suivi scrupuleusement son régime. Les douleurs rhizoméliques ont totalement disparu; elle a grossi de 5 kilogs. Mais elle refuse obstinément toute nouvelle hospitalisation et ce n'est qu'après de longues discussions qu'elle consent à subir un minimum d'examens complémentaires.

Ils suffisent cependant pour affirmer la nette amélioration radiologique car les fissures des branches iliopubiennes tendent à se combler.

La calcémie est toujours basse à 80 mg/l, mais la phosphorémie se relève à 40 mg. Quant à la calciurie de base, mesurée sur 3 jours, elle est maintenant normale, en moyenne 157 mg/24 heures.

Cette évolution favorable, obtenue avec le seul régime apporte confirmation du diagnostic d'ostéomalacie par intolérance intestinale au gluten.

b) - Observation n° 3 -

Elle concerne une femme de 65 ans, Madame D... Marie-Louise, qui, depuis 1963 se plaint de douleurs diffuses intéressant surtout les membres inférieurs et d'une diarrhée évoluant par poussées (jusqu'à 10 selles par jour).

De 1963 à 1965 s'installe une asthénie, progressivement croissante, au point de réduire la malade à l'inactivité totale.

En mai 1965, le diagnostic d'ostéomalacie est posé devant l'aspect radiologique du squelette, montrant une déminéralisation diffuse sans strie de Looser-Milkmann et les perturbations biologiques suivantes :

- calcémie	82 mg/l
- phosphorémie	43 mg/l
- phosphatase alcaline ...	20,8 U.B.
- calciurie	30 mg/24 heures

La prescription de calcium et d'anabolisants procure une remarquable régression des douleurs et de l'asthénie, malheureusement très transitoire.

En Février 1966, Mme D... de nouveau très asthénique est hospitalisée pour tenter d'élucider l'étiologie du syndrome digestif et de l'ostéopathie raréfiante.

Les examens biologiques donnent les résultats suivants :

1) - Métabolisme phospho-calcique :

- calcémie	90 mg/l
- phosphorémie	30 mg/l
- phosphatases alcalines..	16 U.B.
- calciurie	40 mg/24 heures

- excrétion calcique fécale 1.700 mg/24 heures,
- il n'a pas été pratiqué d'épreuve dynamique,
- la biopsie osseuse montre : "une corticale normale, des travées spongieuses d'épaisseur normale, avec parfois des bordures ostéoïdes très larges. Les ostéoblastes sont peu apparents, les ostéoclastes sont peu nombreux ; la moëlle subit un remaniement fibreux partiel. L'aspect général est peu différent d'un os normal ; seuls la largeur des bordures ostéoïdes et un certain degré de myélofibrose traduisent un processus malacique en voie de réparation certaine". (La malade recevait du calcium depuis un an quand cette biopsie fut faite).

2) - Etude de la fonction intestinale :

- Les radiographies du tube digestif sont normales,
- La diarrhée modérée (2 à 3 selles par jour) comporte une franche stéatorrhée à 12,75 g de graisses fécales par 24 heures,
- La glycémie est normale, la courbe d'hyperglycémie un peu aplatie,
- Le fer sérique est à 170 gamma %.
- Les protides sanguins sont normaux et l'immuno-électrophorèse permet d'éliminer toute carence immunitaire,
- Le résultat le plus important est fourni par la biopsie du grêle : "La couche Lieberkühnienne est normale. On note une disparition quasi complète des villosités. L'épithélium de surface est aplati et il existe de nombreuses cellules mucipares. D'assez nombreuses cellules ont gardé leur plateau strié. On note un infiltrat inflammatoire dans le chorion". L'aspect de la biopsie est donc tout à fait en faveur d'une atrophie du grêle telle qu'elle est décrite dans la sprue non tropicale.

3) - Notons enfin :

- l'absence de toute anémie,
- les épreuves fonctionnelles rénales restées normales de même que les ionogrammes sanguins et urinaires.
- l'absence de tout dysfonctionnement pancréatique, biliaire ou gastrique.

La malade est alors mise au régime sans gluten, dont le résultat est immédiat sur la diarrhée qui disparaît totalement. Deux biopsies du grêle, effectuées après 7 et 14 mois de traitement montrent une réparation indiscutable, mais incomplète, de l'épithélium. Il est plus difficile de juger de l'action du régime sur l'ostéomalacie, car la malade a reçu à plusieurs reprises de la vitamine D. Notons néanmoins que les douleurs osseuses ont disparu et que la calciurie des 24 heures est progressivement remontée pour atteindre 100 mg. en mars 1967.

- c) - Ces deux observations (qui doivent être publiées dans la Revue du Rhumatisme) illustrent bien le double aspect de l'ostéomalacie des intolérances digestives au gluten, maladie osseuse conséquence d'une affection intestinale. Elles mettent en évidence les phénomènes métaboliques ou la maladie, susceptibles d'altérer la structure osseuse. Il s'agit d'une part des troubles de l'absorption de la vitamine D, du calcium et du phosphore, d'autre part d'anomalies de l'absorption ou de l'exsudation intestinale des protéines :

La vitamine D.

La stéatorrhée entrave l'absorption de vitamine D. Ce fait admis depuis longtemps, a été récemment démontré par MIRAVET et HIOCO, par THOMPSON, LEWIS et BOOTH, grâce à l'usage de la vitamine D₃ marquée. Au cours de la sprue, la vitamine D est d'autant moins absorbée que le taux des lipides fécaux est plus élevé.

Mais la carence vitaminique peut être exagérée par une insuffisance d'apport. La diarrhée étant souvent aggravée par l'ingestion de corps gras, les malades prennent souvent sur eux d'en restreindre leur consommation. De ce fait ils se privent de la principale source alimentaire de vitamine D.

Le calcium.

En augmentant la perméabilité cellulaire, ou en stimulant les processus d'oxydation, la vitamine D favorise l'assimilation intestinale du calcium. Sa carence entraîne donc une malabsorption calcique.

Mais ce n'est sans doute pas le seul mécanisme capable de réduire les acquisitions en calcium de l'organisme. MIRAVET et HIOCO en étudiant comparativement l'absorption de la vitamine D₃ et celle du Calcium 45 ont constaté qu'elles n'étaient pas obligatoirement proportionnelles.

Indépendamment du fait que certains malades n'ingèrent pas suffisamment de calcium parce qu'ils se privent de produits laitiers, différentes explications ont pu être avancées. Les anomalies du transit et en particulier son accélération par hyperpéristaltisme, peuvent réduire la quantité de calcium disponible dans le milieu intestinal. La formation de savons peut lier le calcium aux acides gras et inhiber en conséquence son absorption. Sans doute faut-il aussi accorder une place importante aux anomalies fonctionnelles de la muqueuse intestinale, capables aussi bien d'entraver l'assimilation du calcium exogène que d'exagérer la fuite intraluminal du calcium endogène.

Très démonstrative en ce sens est l'observation de MOSS, WATERHOUSE et TERRY, relatant une atteinte osseuse sévère, de type ostéoporomalacique, chez un malade intolérant au gluten. Malgré une extrême atrophie des villosités de la muqueuse jéjunale, l'entéropathie n'entraînait aucune diarrhée et le taux des graisses fécales n'était pas augmenté. Il n'existait qu'un défaut électif de l'absorption du D-xylose et du calcium, se corrigeant sous l'influence du régime sans gluten, cependant que se réparaient les lésions jéjunales. En revanche l'administration de vitamine D à forte dose ne modifiait pas l'absorption calcique, comme si l'influence vitaminique sur la muqueuse intestinale était inhibée par la sensibilité de celle-ci au gluten.

Les anomalies de l'absorption intestinale du calcium sont donc de nature complexe et ne sauraient s'accomoder d'une interprétation trop schématique. De toute façon, elles ont pour conséquence le défaut d'absorption calcique qui entraîne une chute du calcium humoral. La calcémie peut s'abaisser jusqu'à 60 mg/l. CHAPUY, PANSU et VIGNON la situent en moyenne aux alentours de 85 mg/l. Cette hypocalcémie peut se traduire cliniquement par des crises de tétanie ou un état spasmophilique qu'autoriserait une absence de réaction secondaire des parathyroïdes, liée, selon l'hypothèse de KLOTZ, à leur épuisement fonctionnel. Il existe cependant fréquemment une hypophosphorémie associée. Mais il n'est pas démontré qu'elle soit la conséquence d'un hyperparathyroïdisme réactionnel. Nous verrons en effet plus loin que la malabsorption vitamino-calcique est capable de troubler directement le métabolisme du phosphore.

La calciurie est notablement diminuée. Sous l'influence d'une surcharge en calcium ou en vitamine D₂, elle ne se modifie guère, ce qui traduirait l'avidité calcique de la trame ostéoïde.

Les bilans calciques établis en fonction de ces ingestions d'une part, des pertes urinaires fécales, et si possible sudoripares d'autre part, sont dans la règle négatifs. L'emploi du Ca.45 pourrait dans de tels cas mettre en évidence le défaut d'absorption intestinale du calcium.

Le phosphore.

Les anomalies de l'absorption de la vitamine D et du calcium perturbent également celle du phosphore. Sans doute, la vitamine D favorise-t-elle le passage du phosphore à travers la muqueuse intestinale, soit par un processus spécifique et direct, soit par l'intermédiaire du calcium que le phosphore est censé pouvoir accompagner de façon passive. En outre l'excrétion urinaire phosphorée paraît exagérée par la carence en vitamine D, peut-être par le détour d'un effet parathyroïdien.

Cependant la phosphaturie est dans l'ensemble assez peu modifiée chez ces malades, alors que leur phosphorémie est assez

régulièrement diminuée.

Le phénomène le plus important est le déséquilibre phospho-calcique qui s'oppose à une minéralisation osseuse satisfaisante.

Les protéines :

Leur taux global dans le sang est souvent diminué, surtout aux dépens de l'albumine. Il peut cependant exister des carences en immuno-globulines dont la signification est discutée. L'hypoprotidémie semble pour une part l'effet d'une malabsorption que signe l'augmentation de l'azote fécal. Mais d'autres processus peuvent intervenir, en particulier une réduction de l'anabolisme protidique avec défaut de synthèse des albumines et une fuite des protéines dans la lumière intestinale, que l'on peut mettre en évidence à l'aide de protéines ou de macromolécules marquées.

°
° °

Ces différentes déviations métaboliques sont capables, à la longue, de perturber gravement la minéralisation osseuse. L'avitaminose D, de façon directe ou indirecte, la diminution et le déséquilibre des apports phospho-calciques sont des facteurs d'ostéomalacie. Les troubles azotés sont vraisemblablement capables d'aggraver ou de favoriser le développement d'une ostéoporose associée.

Mais ces anomalies ne se développent pas chez tous les malades avec la même intensité. Leur variabilité explique sans doute l'inconstance et l'inégalité de leur retentissement osseux.

2.- Les formes anémiques.

- a) - Il est actuellement reconnu qu'une anémie hypochrome, hyposidérémique peut, au même titre qu'une ostéomalacie révéler une maladie coeliaque sans stéatorrhée. Il ne s'agit pas là d'une manifestation spécifique car d'autres affections diffuses du grêle supérieur qui n'entraînent généralement ni atrophie villositaire totale, ni lésion histologique aussi massive que celles de la maladie coeliaque peuvent (comme la lambliaose duodéno-jéjunale) conduire également à une carence martiale. Notre maître Ch. DEBRAY, D. CATTAN et Cl. MARCHE dans un travail sur "Duodéno-jéjunites et sidérémie" ont étudié 23 malades dont 8 présentaient une atrophie totale des villosités. Sur ces 23 malades, 12 avaient un fer sérique inférieur à 60 γ /100 cm³.

.../...

Parmi ces 12 sujets, 6 avaient une atrophie totale, 2 une atrophie sub-totale, 4 une simple tendance atrophique. Les auteurs ont montré l'absence de corrélation entre la sidérémie, la présence et l'ancienneté de la diarrhée, et l'intensité des lésions histologiques.

Chez les 12 sujets hyposidérémiques, l'hémoglobine était inférieure ou égale à 75 % chez 7 sujets, inférieure à 65 % chez 5 sujets, égale ou inférieure à 55 % chez 3 sujets. L'anémie était inférieure à 4 millions chez 9 sujets, à 3 millions chez 3, à 2,5 millions chez 2. Dans la majorité des cas l'anémie était normochrome hyposidérémique. Chez ces 12 sujets, l'anémie fut révélatrice dans 3 cas.

Le mécanisme de l'hyposidérémie dans l'atrophie villositaire prête à discussion : on sait que malgré l'hyposidérémie, l'incorporation globulaire du fer radioactif administré par os chez des sujets atteints de maladie coeliaque ou de stéatorrhée idiopathique est basse et ne se relève qu'après corticothérapie ou régime sans gluten. On admet que cette hyposidérémie est due à une malabsorption du fer alimentaire. Mais en dehors du défaut de captation du fer par la muqueuse malade, 2 autres mécanismes pourraient être en jeu : défaut de libération dans le plasma d'un fer séquestré dans la muqueuse, hyperexcrétion intestinale du fer sanguin.

1.- Le défaut de captation du fer par une muqueuse atrophique : il a été étudié chez 2 des malades de la série de Ch. DEBRAY. Cette étude de l'absorption du fer par la méthode du Fer 59 baryum selon la technique de NAJEAN a montré dans les 2 cas une captation normale du fer par la muqueuse.

2.- Séquestration du fer dans la muqueuse. L'histochimie, dont on connaît la sensibilité dans la détection du fer tissulaire, semble montrer qu'une séquestration martiale macrophagique villositaire inhabituelle peut être occasionnellement réalisée dans des villosités très inflammatoires ; ces observations méritent d'être rapprochées de la surcharge martiale macrophagique notée par MOURIQUAND dans le scorbut expérimental et des faits observés dans l'ankylostomiose. En effet dans cette affection CHANDURI et SAHA ont noté, grâce aux biopsies du grêle, une surcharge macrophagique martiale importante dans les villosités très inflammatoires et qui disparaît en même temps que l'inflammation après traitement spécifique de la maladie.

3.- Excrétion exagérée dans la lumière intestinale : A côté de la malabsorption, l'excrétion exagérée d'éléments sanguins dans la lumière du grêle prend une place importante dans la genèse des troubles biologiques des maladies intestinales. Le syndrome de déperdition protidique intestinale est commun aux affections comportant des ulcérations muqueuses, des altérations muqueuses sans ulcération comme les sprues, ou

seulement des anomalies lymphatiques. La perte des composés sanguins dans la lumière du grêle ne se limite pas à l'albumine. Toutes les protéines étudiées sont perdues dans la lumière digestive et, semble-t-il, aux mêmes taux, quels que soient leurs poids moléculaires. Mais la réduction de la concentration plasmatique des diverses protéines n'est pas la même. L'albumine et les gammaglobulines sont les plus touchées ; la transferrine, les gamma-macroglobulines, la céruloplasmine sont moins diminuées (WALDMAN).

Cette déperdition touche aussi sans doute le cuivre et sûrement le calcium. La déperdition s'étend enfin à des éléments cellulaires et la lymphocytopénie notée dans les lymphangectasies intestinales, la maladie de Wipple, l'entérite régionale, est interprétée comme secondaire à la perte intestinale de lymphocytes.

Une déperdition exagérée d'hématies, dans la lumière du grêle, responsable d'une anémie hyposidérémique n'a pu être mise en évidence que par la méthode des hématies marquées au chrome 51 dans l'entérite régionale et dans l'intolérance au lait de l'enfant.

La possibilité d'une perte exagérée de fer plasmatique est d'autre part suggérée par la mise en évidence d'une quantité relativement importante de sidérophiline dans le suc jéjunal de sujets atteints d'entéropathie exsudative (NUSSLE, WITSCHI, PAOLINA et BARANDUN) et par l'observation d'une élimination fécale accrue du fer radioactif injecté par voie veineuse dans quelques cas du même syndrome (ULSTROM et KRIVIT).

- b) - A côté de l'hyposidérémie comme cause d'anémie au cours de l'atrophie villositaire il existe les troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique. Les 7 malades de DHUMEAUX présentaient tous un test de Schilling abaissé. Un tel résultat doit évidemment être interprété en fonction d'une éventuelle atteinte gastrique qui est signalée dans 10 % des cas. Mais en dehors de ces cas il faut bien admettre l'existence au cours des atrophies villositaires d'un trouble de l'absorption de la vitamine B₁₂.

Le cas de Mme L... (OBS.n° 4) est assez représentatif de cet état de fait.

Née en 1920, Mme L... Odette a eu une enfance perturbée jusqu'à l'âge de 10 ans par des épisodes diarrhéiques fréquents, prolongés et fébriles. Mais petit à petit ce syndrome s'est en grande partie amendé. Si les selles sont exceptionnellement moulées, si elles sont plus souvent pâteuses et abondantes, elles ne sont plus fréquentes : la malade a 2 selles par jour. Au maximum, 2 ou 3 fois par an se produisent des épisodes franchement diarrhéiques avec 5 à 7 selles liquides accompagnées de douleurs abdominales diffuses.

.../...

Dans ses antécédents on trouve une migraine ophtalmique accompagnée dans l'enfance, une primo-infection à 23 ans en 1943, suivie en 1944 d'un abcès froid thoracique. En 1955 on lui découvre une pachypleurite. Sur le plan chirurgical, une appendicectomie a été faite en 1954. Enfin une grossesse en 1950 s'est terminée par une césarienne.

C'est après cette césarienne qu'une anémie est découverte, et tout au long de l'évolution, c'est cette anémie qui va tenir le premier plan de la symptomatologie. Les numérations que la malade nous a apportées sont les suivantes :

Dates	4/57	5/57	10/58	4/61	10/61	1/62
G.R.	2 M.9	4 M.02	4 M.5	3 M.5	3 M.7	3 M.9
V.G.	1	1,06	0,77	0,92	1	1

Dates	4/62	5/62	3/63	5/63	9/63	10/64
G.R.	3 M.7	3 M.5	4 M.4	3 M.6	4 M.25	4 M.
V.G.	0,94	1	1	1	0,96	0,95

A chaque poussée anémique, un traitement par la vitamine B₁₂ a remonté le taux des globules rouges. Nous n'avons malheureusement pas, durant toute cette période, de taux de fer sérique.

En juillet 1965, au cours d'un épisode de diarrhée, la malade présente une lipothymie. La numération globulaire montre alors 2.800.000 G.R. avec une valeur globulaire à 1,06. A l'époque ont été pratiqués divers examens :

- un myélogramme montrant une moëlle riche et normale.
- La recherche de sang dans les selles a été positive.
- Le lavement baryté a été normal,
- Le transit gastro-duodénal avec radio-cinéma a conclu à un aspect de grêle fonctionnel typique.

C'est en octobre 1965 que la malade est envoyée dans le service du Pr. DEBRAY.

On est en présence d'une femme de 45 ans, pesant 57 kg pour 1 m,63, asthénique, pâle et apyrétique.

L'examen clinique ne montre rien de particulier : le foie et la rate sont normaux, il n'y a pas d'oedème, la malade ne se plaint d'aucune douleur osseuse, il n'existe aucun signe de tétanie, la peau et les phanères sont normaux, mise à part la pâleur.

Devant les antécédents diarrhéiques et l'anémie, l'exploration a comporté :

- une numération : 2.770.000 G.R.
Hémoglobine : 67 %
V.G. : 1,24
3.900 G.B.
283.000 plaquettes
3,4 % de réticulocytes
- une vitesse de sédimentation : 17 - 40
- Bilan hépatique normal
- L'électrophorèse montrait 74 g/l de protides,

dont : 60 % d'Albumine
3,2 % d' α_1 globuline
7 % d' α_2 "
8,8 % de β "
21 % de γ "

- Le myélogramme était pauvre avec 13 % d'érythroblastes
- La calcémie à 95 mg/l
- L'hyperglycémie provoquée donnait :
0,90 g - 1 g - 1 g - 0,80 g - 0,85 g
- Enfin le fer sérique était élevé à 250 γ pour cent cm³, le coefficient de saturation étant à 55 %.

Ainsi, mise à part l'hyperglycémie provoquée basse, l'anémie était la seule manifestation de la malabsorption. Encore fallait-il trouver la cause de cette malabsorption et expliquer l'anémie hypersidérémique.

L'étude digestive a comporté :

- outre les radiographies de colon et d'estomac normales,
- une coproculture : normale
- un examen fonctionnel de la digestion qui a montré des selles d'évacuation non accélérée avec digestion insuffisante des fibres musculaires et des graisses, une putréfaction dominante, un taux élevé de mucine traduisant l'irritation de la muqueuse.

- une rectoscopie normale
- un tubage gastrique normal
- un tubage duodénal montrant une flore abondante, sans parasite ni staphylocoque,
- une biopsie de muqueuse rectale normale
- un test au D.xylose normal (6 g. en 5 heures)
- C'est la biopsie de muqueuse jéjunale qui a éclairé le diagnostic (faite le 29/10/1965) :

. à la loupe : pas de villosités

. l'histologie confirme cette constatation : muqueuse d'épaisseur conservée mais dont les villosités ont disparu. On trouve sur les prélèvements du 2ème et du 3ème duodénum des ébauches de villosités. Présence de cellules inflammatoires dans l'épithélium. L'épithélium glandulaire est inflammatoire. Certains tubes sont même le siège de véritables petits abcès.

Le chorion est très infiltré de cellules inflammatoires dont un certain nombre de plasmocytes. En conclusion : Atrophie villositaire avec jéjunite interstitielle et épithéliale. (La méthode de Turnbull n'avait montré aucune conclusion ferrique).

Le test d'absorption de la vitamine B.12 a montré un taux à 0,7 %, taux très bas "Biermerien". Le dosage direct d'activité du facteur intrinsèque a permis d'éliminer une maladie de Biermer réelle. Enfin l'absorption du fer ionique est normale.

Le diagnostic ainsi établi est donc celui de sprue non tropicale avec atrophie villositaire et malabsorption de la vitamine B.12 et peut-être du fer.

Le régime sans gluten est mis en route le 30 Octobre 1965. L'évolution sera suivie :

- sur l'état clinique :

L'état général s'améliore vite. La diarrhée disparaît, de même que l'asthénie, la malade se recoloré petit à petit.

- sur les examens hématologiques :

Le myélogramme du 15 novembre montre une poussée érythroblastique à 22 %.

.../...

Les numérations :

Dates	3/11/65	27/11/65	5/1/66	3/2/66	24/2/66	17/3/66
G.R.	3 M.9	3 M.5	4 M.1	3 M.7	4 M.2	4 M.8
V.G.	1,08	1,13	1	0,98	0,84	0,88

Il est à noter que toutes les formules sanguines ont révélé avant comme après le régime sans gluten une éosinophilie que l'on peut probablement mettre sur le compte de la vitaminothérapie B.12 que la malade a reçu depuis 1955.

D'autre part on remarque que, au fur et à mesure que le chiffre des globules rouges remonte, la valeur globulaire baisse. Parallèlement le taux de fer sérique est revenu à des chiffres normaux.

- enfin sur les biopsies de muqueuse jéjunale

- le 26/11/1965 : La muqueuse est encore pratiquement plane. L'épithélium de surface est desquamé. Les glandes de Lieberkühn comportent une forte proportion de cellules mucipares. Le chorion est infiltré par des cellules inflammatoires abondantes et polymorphes (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, polynucléaires éosinophiles. L'atrophie et la jéjunite inflammatoire persistent donc.
- le 21/3/1966 : Existence de villosités nettement différenciées, mais de taille inégale. Certaines ne sont qu'ébauchées, tandis que d'autres atteignent une hauteur égale à la moitié de la hauteur totale de la muqueuse. Dans l'axe des villosités, existe toujours l'infiltrat inflammatoire. Enfin, pas d'inclusion ferrique.
- le 22/8/1966 on constate une repousse villositaire importante.

Nous avons revu la malade en 1967. Elle va bien, a repris 3 kilogs, n'est plus anémique, et continue son régime sans gluten.

- c) - Il est certain qu'une telle forme, avec troubles de l'absorption de vitamine B.12, peut parfois poser des problèmes nosologiques avec la maladie de Biermer. Ceci d'autant plus que certaines maladies de Biermer authentiques peuvent s'accompagner d'un certain degré d'atrophie villositaire. Témoin en est l'observation de Mme Z... (Obs. n° 5).

.../...

C'est une femme de 56 ans, d'origine italienne, qui est envoyée dans le service du Pr. DEBRAY le 25/9/1964.

Depuis 1 an cette malade se plaint d'un effondrement progressif de son état général. Elle a perdu 9 kilogs. Elle pèse 48 kgs pour 1 m,56. Cet amaigrissement s'est accompagné d'asthénie, de dyspnée, d'effort, de tachycardie, sans qu'il y ait de l'anorexie. Il y a eu très peu de signes digestifs dans l'installation de ces troubles. Tout au plus un peu de diarrhée par poussées : quelques selles par jour pendant 3 ou 4 jours.

Les examens cliniques et paracliniques débouchent chez cette malade sur le diagnostic de 2 affections associées :

1.- Une tuberculose qui se manifeste par une polysérite. Il existe en effet une pleurésie de la base droite, associée à une ascite. Les cytodiagnostics de ces 2 liquides les ont révélés :

- . peu inflammatoire pour la plèvre
- . inflammatoire classe P2 pour l'ascite

La biopsie, à la pince, du péritoine, sous laparoscopie montre qu'il s'agit manifestement d'une tuberculose péritonéale évolutive.

Sous traitement antituberculeux, l'évolution de ces lésions a été satisfaisante.

2.- Une maladie de Biermer

dont il existe les signes cliniques : asthénie, dyspnée d'effort, glossite, souffle systolique, quelques troubles de la sensibilité profonde, une pigmentation discrète et ceci en l'absence d'anorexie, de signes hémorragiques.

Les signes hématologiques emportent la conviction devant :

- . une anémie à 1.140.000 G.R. avec valeur globulaire à 1,68 et mégaloctose, anisocytose, poikilocytose.
- . le myélogramme qui montre un pourcentage de 10 % de mégaloctes.
- . le tout se renforce d'une achlorhydropepsie au tubage gastrique.

La mise à un traitement par la vitamine B.12 intra-musculaire a entraîné d'abord très lentement, puis plus vite, la régression de l'anémie. En effet, le 20 novembre il existe 3.900.000 G.R., la V.G. étant tombée à 0,87 et le fer sérique étant passé de 120 à 90 γ pour cent cm³.

.../...

3.- Cependant cette maladie de Biermer était un peu particulière par :

- l'amaigrissement, qui certes pouvait s'expliquer par la tuberculose associée,
- les épisodes diarrhéiques,
- la pigmentation dont les examens hormonaux avaient exclu une origine endocrinienne. Il n'existait pas non plus de prise de médication pouvant expliquer cette pigmentation.

Le bilan radiologique digestif : colon, grêle et estomac ne révèle aucune cause à cette diarrhée.

La biopsie de muqueuse jéjunale est pratiquée le 15/12/1964, alors que la malade a recouvré ses 4.000.000 de globules rouges, que ses épanchements sont asséchés et qu'elle a repris quelques kilogs. Elle découvre :

- une atrophie des villosités ; celles-ci sont courtes (environ un quart de l'épaisseur de la muqueuse) et épaissies.
- une jéjunite inflammatoire subaiguë évidente dans le chorion qui est infiltré et sclérosé.
- on trouve en outre dans les cellules épithéliales des petits grains assez nombreux colorés par la méthode de Turnbull.

Ainsi donc cette observation démontre la possibilité de lésion atrophique des villosités au cours de la maladie de Biermer.

3.- A côté des 2 formes précédents : ostéomalacique et anémique qui sont de loin les plus fréquentes des formes dissociées que peut revêtir la maladie coeliaque, il n'existe que peu d'aspects traduisant une malabsorption isolée d'un élément. Les déficiences combinées sont en revanche plus fréquentes et une forme anémique s'accompagne en général d'une hypocalcémie de même qu'une forme malacique s'accompagne en général d'une anémie.

Selon les malades, peuvent s'associer un allongement du temps de QUICK par malabsorption de vit. K, une courbe d'hyperglycémie provoquée plate, une hypolipidémie. Il n'en reste pas moins que les 3 signes principaux sont la stéatorrhée, l'anémie et la déminéralisation avec ou sans tétanie.

DHUNEAUX, ERLINGER, RAMBAUD et BERNIER pensent que les formes dissociées correspondent probablement à une atrophie villositaire peu étendue. Ils rapprochent de ces formes les atrophies jéjunales totales qui ont été démontrées par Mac DONALD, DOBBINS et RUBIN chez les collatéraux de malades atteints de maladie

coeliaque authentique alors qu'il n'existait aucun signe de malabsorption ou une stéatorrhée isolée. Mac DONALD, BRANDBORG, FLICK, TRIER et RUBIN apportent à cette hypothèse de lésion peu étendue un argument : sous régime sans gluten, les lésions histologiques se réparent de bas en haut. Il peut donc persister une atrophie jéjunale alors que la stéatorrhée a complètement disparu.

Nous n'avons pour notre compte jamais rencontré de stéatorrhée réelle sans qu'existe au moins une malabsorption portant soit sur le fer, soit la vitamine B.12, soit le calcium, soit les protides, soit les glucides.

Nous pouvons cependant rapporter le cas de M. G... Jean, 66 ans (Obs. n° 6) qui est venu consulter pour une diarrhée au long cours. Cette diarrhée ne s'accompagnait d'aucune stéatorrhée et d'aucune malabsorption. Elle résistait aux différents traitements symptomatiques et s'accompagnait comme toute anomalie d'une image radiologique de grêle fonctionnel. La biopsie jéjunale chez ce malade a retiré des fragments qui, à la loupe, montraient une atrophie villositaire certaine. L'histologie confirmait cette constatation en montrant que les villosités avaient pratiquement disparu, n'étant plus marquées que par des ballonnements de la surface de la muqueuse. Mais l'épithélium de surface conservait des cellules cylindriques à bordure en brosse bien différenciée et il n'existait pas d'augmentation de la proportion des cellules mucipares par rapport aux entérocytes. Les glandes n'étaient pas modifiées. Les membranes basales étaient normales. On peut peut-être trouver l'explication de l'absence de malabsorption, dans un tel cas, dans le fait que l'aspect qualitatif des cellules était conservé, malgré l'atrophie qui ne serait que le reflet d'un défaut quantitatif des cellules, celles qui restent suffisant pour assurer l'absorption. Il ne s'agissait donc pas d'une lésion stade III.

Chez ce malade, le régime sans gluten a stoppé la diarrhée.

Trois points capitaux cependant réunissent toutes ces formes de sprue non tropicale qui elles réalisent la grande malabsorption ou des aspects dissociés ce sont :

- la lésion d'atrophie villositaire
- la sensibilité au régime sans gluten
- l'absence de toute autre affection pouvant être primitive à cette atrophie.

C'est ce dernier point qui permet de différencier le syndrome coeliaque primitif, que nous avons vu, de syndromes très voisins, mais associés à d'autres anomalies.

C.- SYNDROME COELIAQUE ASSOCIE A D'AUTRES ANOMALIES - (Ces états pouvant être envisagés comme le diagnostic différentiel de la maladie coeliaque).

Nous n'insisterons pas dans ce chapitre sur les lésions d'atrophie du stade 1 et 2 rencontrées au cours de nombreux états pathologiques cités à la "signification de la lésion". Nous dirons seulement que dans ces cas, les lésions jéjunales semblent être des lésions réactionnelles de voisinage, comme en particulier au cours des pancréatites ou après gastrectomie.

Nous nous arrêterons aux 2 états pathologiques qui s'accompagnent parfois d'un syndrome coeliaque typique avec atrophie villositaire au stade III.

Ce sont :

- les hypo ou agammaglobulinémie
- les réticulopathies.

1.- Carence en gamma globuline.

La stéatorrhée peut donc s'observer chez des sujets porteurs de déficits primitifs en immunoglobuline. Ces déficits sont habituellement complexes, de sorte que le rôle joué par la carence de chaque immunoglobuline dans ce syndrome n'a pu être précisé.

Nous rapportons ici un cas de jéjunite infectieuse chronique, avec atrophie subtotale des villosités, stéatorrhée, ostéomalacie et carence isolée en γ A-globuline sérique et salivaire (Obs. n° 7)

a) - Histoire clinique :

Léonie G... née en 1898 était atteinte depuis 1955 d'une diarrhée d'abord intermittente, puis continue, faite de 4 à 5 selles par jour, pâteuses ou liquides, mais toujours abondantes. La patiente avait déjà eu pendant 4 ans, entre 6 et 10 ans, un épisode diarrhéique prolongé qui avait cédé à une modification de son régime. Elle avait d'autre part, depuis 1948, des épisodes bronchitiques prolongés et répétés et en 1957, une rhinite spasmodique récidivante ; des douleurs osseuses diffuses plus nettes aux épaules étaient apparues.

Lorsqu'elle a été vue en Juin 1963, dans le service de M. le Pr. MILLIEZ, cette femme, robuste pour son âge, était immobilisée par des douleurs scapulaires bilatérales, survenues après un traumatisme minime. Les bras, collés au corps, portaient de vastes ecchymoses symétriques qui débordaient sur les parois thoraciques latérales. Le reste de l'examen somatique était normal. Les selles, d'un poids quotidien de 500 à 600 grammes étaient pâteuses, luisantes et graisseuses. Les

.../...

radiographies du squelette montraient l'existence de fractures symétriques et parcellaires du trochiter, et d'une accentuation diffuse de la transparence osseuse. Les chiffres de la calciurie, les résultats du test de perfusion calcique étaient en faveur du diagnostic d'ostéomalacie :

	S A N G		U R I N E S			
	Phosphore	Calcium	Phosphore		Calcium	
	(mg/l)	(mg/l)	g/l	g/24 h	mg/l	mg/24 h
Avant	39	85	0,320	0,192	120	75
30 minutes...	40	123	-	-	-	-
3 heures ...	50	107	-	-	-	-
24 heures ...	43	91	0,030	0,023	115	86
48 heures ...	32	87	0,210	0,273	45	63

Après la perfusion : calcium fécal : 2.870 mg/24 h.

Les études digestives montraient l'existence d'une atrophie duodéno-jéjunale avec stéatorrhée importante (31 g/24 h).

La courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale était basse sans être plate.

L'électrophorèse sur papier était normale.

La demi-vie de l'albumine marquée à l'Iode 131 injecté par voie I.V. était de onze jours (normalement 18 à 22 jours). La radioactivité fécale des 4 jours était de 2,4 % (N : 0,50 %).

Les coprocultures révélèrent l'existence d'une infection à staphylocoque pathogène.

Il existait une anachlorhydrie histamino-résistante, une antrite interstitielle subaiguë modérée et une rectite interstitielle inflammatoire non spécifique.

L'immunoelectrophorèse systématique du sérum et l'immunoelectrophorèse de la salive montraient une carence isolée de la globuline γ -A.

Il existait une légère anémie normochrome (hémoglobine = 12 g pour 100), une hyposidérémie à 50 γ /100 ml.

L'étude de 5 secteurs médullaires était normale. Les plasmocytes, au nombre de 3 à 4 p.100 étaient morphologiquement normaux. On notait d'autre part une accélération de la vitesse de sédimentation à 46-80, un abaissement du taux de prothrombine à 51 p.100.

La radiographie pulmonaire montrait une accentuation nette et bilatérale des arborisations hilaires à maximum inter-hilo-diaphragmatique. Les tomographies de la loge thymique, l'examen oculaire étaient normaux.

Le traitement comporta une sulfamido-thérapie intestinale, une antibiothérapie discontinuée adaptée aux données des antibiogrammes effectués sur les germes successivement découverts par coproculture (staphylocoques et proteus), des injections parentérales de calcium et de vitamine D, une immobilisation puis une rééducation des 2 épaules. La consolidation des fractures, la disparition des douleurs, la récupération d'une mobilité scapulaire satisfaisante furent obtenues en quatre mois. Le volume quotidien des selles baissa rapidement et se maintint à 300 g. La stéatorrhée, les débits électrolytiques fécaux diminuèrent parallèlement. La calciurie se maintint autour de 90 mg/24 h, et la malade sortit au bout de 5 mois d'hospitalisation.

Pendant les deux années suivantes, l'histoire clinique fut dominée par la diarrhée. Emises en 2 ou 3 fois, les selles de 24 heures pâteuses ou semi-liquides eurent un volume toujours supérieur à la normale, malgré la sulfamidothérapie et l'antibiothérapie discontinuées. Sur ce fond de diarrhée chronique se greffèrent des épisodes de diarrhée liquide, parfois cholériforme. Chacune de ces poussées coïncida avec la mise en évidence d'une infection à staphylocoque pathogène (3 fois) ou à proteus morgagni (4 fois). Une de ces poussées motiva en Mai 1965 une hospitalisation d'urgence. Il existait une fièvre à 38°5, une deshydratation marquée. On notait les séquelles cutanées d'un zona thoracique supérieur étendu apparu six semaines plus tôt. Les selles d'un volume de 1.700 ml étaient liquides, blanchâtres, eau de riz, et contenaient 90,5 MEq. de sodium et 31,4 MEq. de potassium. Il existait une hypokaliémie à 120 mg/l. La coproculture montrait à nouveau l'existence d'un staphylocoque pathogène. La poussée céda en quelques jours sous une réanimation hydro-électrolytique par voie veineuse et une antibiothérapie adaptée par voie veineuse et buccale.

Le bilan effectué un mois plus tard ne montrait pas de nouvelles modifications des clichés du squelette, ni du bilan calcique. Les biopsies de muqueuse jéjunale (8 juin 1965) ne montraient plus qu'une très légère jéjunite épithéliale et intestitielle. La courbe d'hyperglycémie provoquée per os

était normale. La courbe d'hyperglycémie au lactose était plate. L'administration du lactose fut suivie pendant 24 heures d'une accentuation de la diarrhée avec abaissement du pH des selles, d'un météorisme, d'éruclations, d'une crise de hoquet prolongé, d'une tachy-arythmie impressionnante.

Du 8 juin 1965 au 30 décembre 1965, un régime sans gluten strict fut établi sous surveillance hospitalière. Il n'entraîna aucune amélioration de la diarrhée modérée et persistante. Pendant ce laps de temps, 3 épisodes de diarrhée intense furent jugulés par l'hexacycline. La patiente a ensuite été soumise à des injections de gamma-globulines du commerce.

b) - Des études particulières ont été pratiquées chez cette malade :

- étude histologique des muqueuses digestives,
- étude des protides du sérum et de la salive
- recherche d'une carence immunitaire
- étude immunohisto-chimique des muqueuses du grêle et du rectum.

1.- Etude histologique des muqueuses digestives :

Des biopsies digestives étagées ont permis l'étude histologique des muqueuses gastrique, duodénale, jéjunale et rectale.

a) - Biopsie gastrique : la muqueuse antrale présente un épithélium normal. Mais dans le chorion existe un infiltrat inflammatoire polymorphe superficiel et en profondeur, un oedème interglandulaire et une sclérose légère dans la zone interglandulo-musculaire. Il s'agit donc d'une gastrite antrale interstitielle modérée, subaiguë, à évolution scléreuse.

b) - Biopsie rectale : muqueuse normale mais là aussi chorion infiltré de cellules inflammatoires lympho-plasmocytaires. Aucune substance amorphe ne peut faire suspecter une amylose.

c) - Biopsies intestinales : Deux séries de prélèvements ont été effectués à 2 ans d'intervalles :

- les premiers prélèvements ont été étudiés en Juillet 1963 : La muqueuse jéjunale, à cette époque, est sur tous les fragments prélevés, diminuée d'épaisseur. Les villosités ont une hauteur très réduite comprise entre la moitié et le quart de la hauteur totale de la muqueuse. L'épithélium repose sur une basale normale. Il est formé de cellules cylindriques ou cylindro-cubiques dont la bordure en brosse et l'appareil mitochondrial sont bien différenciés. Les

cellules caliciformes sont peu nombreuses. Les cryptes de Lieberkühn sont courtes. Les cellules de Paneth y sont bien différenciées et les cellules de Kultchitzky sont rares. Au niveau de l'épithélium des villosités et des cryptes les décollements épithéliaux et les érosions traduisent la fragilité de cette muqueuse. Le chorion est inflammatoire. L'infiltrat cellulaire polymorphe, comporte surtout des plasmocytes dans l'axe épaissi des villosités et surtout des lymphocytes dans la couche de Lieberkühn. Ces cellules inflammatoires sont mêlées à des histiocytes, à des polynucléaires neutro et éosinophiles, et à quelques cocci Gram positif. Une coloration graisses après une épreuve d'absorption d'une émulsion lipidique montre une traversée épithéliale des graisses normale. Les faits majeurs sont donc :

- . une atrophie partielle des villosités
- . une infiltration inflammatoire du chorion.

Ces lésions se retrouvent dans le prélèvement duodénal dont les glandes de Brünner sont normales.

- les seconds prélèvements ont été effectués en Juin 1965 : La muqueuse jéjunale a une épaisseur de 3/4 de mm. Les villosités sont déliées, bien différenciées et ont une hauteur comprise entre la moitié et les trois quarts de la hauteur totale de la muqueuse. Les cellules épithéliales sont normales, mais l'existence d'une desquamation interglandulaire traduit encore la fragilité de la muqueuse. Le chorion est tantôt normal, tantôt épaissi par un infiltrat cellulaire modéré. La coloration de Gram est négative.

- De la confrontation des différents prélèvements, il ressort les faits suivants :

. Toutes les muqueuses étudiées sont le siège de modifications inflammatoires interstitielles d'intensité variable selon le siège du prélèvement.

. Ces lésions inflammatoires consistent en l'existence d'un infiltrat cellulaire polymorphe, dénué de toute spécificité et comportent des histiocytes, des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires, toutes ces cellules apparaissant normales en microscopie optique.

. Cette réaction inflammatoire prédomine dans le jéjunum où elle s'accompagne d'une atrophie des villosités, sans lésions cellulaires épithéliales décelables.

. Enfin la comparaison des deux séries de biopsies intestinales montre sur la seconde une atténuation très nette aussi bien de la jéjunite inflammatoire que de l'atrophie des villosités.

2.- Etude des protéines sériques.

Les protides totaux ont varié entre 68 et 75 g/l. Les électrophorèses simples du sérum ont montré une augmentation modérée des gamma-globulines, sans pic protéique anormal. Les autres fractions ont toujours été normales, en particulier la serum albumine.

Les analyses immuno-électrophorétiques et les évaluations semi-quantitatives par les méthodes immuno-chimiques ont donné les résultats suivants : il n'existe aucune anomalie des protéines autres que les immuno-globulines : La gamma G-globuline est modérément augmentée. La teneur du sérum en gamma-G-globuline est de 12 mg/ml. La gamma M-globulines est normale sur tous les prélèvements. Pour 6 prélèvements sur 8, la gamma-A-globuline ne pouvait pas être décelée par l'analyse immuno-électrophorétique en employant une quantité de sérum de la malade dix fois supérieure à celle habituellement utilisée. Aucune ligne de précipitation n'a été vue par double diffusion en milieu gélifié avec l'anti-sérum spécifiquement anti gamma-A-globuline. La quantité de gamma-A-globuline dans ces prélèvements était inférieure à 1 p.100 de la valeur moyenne des sérums normaux d'adultes.

Pour 2 prélèvements (9 septembre 1963 et 4 octobre 1963) le déficit en gamma-A-globuline était moins profond : pour l'un de ces prélèvements, la teneur en gamma-A-globuline était d'environ (par rapport à la normale) 3 p.100 ; pour l'autre, elle était de 5 p.100. L'ultra-centrifugation analytique a montré 19 p.100 de constituants dont la constante de sédimentation était S_w 20, 6,7 et 2 p.100 de constituants lourds dont la constante de sédimentation était S_w 20. 19.

L'analyse immuno-électrophorétique du sérum des deux frères de la malade était rigoureusement normale.

3.- Etude des protéines salivaires

a montré la présence d'une quantité relativement importante d'albumine et de gamma-G-globuline, de 2 α_2 globulines, de sidérophiline et de 3 constituants de type salivaire normaux : VSI, VIS et VIIS. On n'a pas décelé de gamma-A-globuline.

4.- Etude immuno-histochimique des muqueuses intestinales et rectales.

Des immunsérums spécifiques dirigés contre chacune des 3 immuno-globulines humaines (γA , γM et γG) furent couplés à l'iso-thiocyanate de fluorescéine et incubés avec des coupes de muqueuse intestinale. L'étude immuno-histochimique a porté sur plusieurs fragments de muqueuse intestinale, prélevés respectivement au niveau du duodénum, du jéjunum et du rectum. La muqueuse de l'intestin grêle présentait une richesse particulière en cellules plasmocytaires, richesse qui pouvait être appréciée sur des coupes colorées au MAY-GRÜNWARD-GIEMSA. Tous les tissus prélevés chez la malade ont montré la même pauvreté en cellules contenant de la gamma-A-immuno-globuline tandis que la majorité des plasmocytes présents contenaient de la gamma-M-immuno-globuline. Ceci contraste très nettement avec les images obtenues sur la muqueuse intestinale normale, dont la richesse particulière en cellules contenant de la gamma-A-immuno-globuline a déjà été soulignée par CHODIRKER et TOMASI (1965) et par ROWE et TURNER (1964). Le tableau suivant donne les valeurs comparatives des densités des populations cellulaires contenant chacune des 3-immuno-globulines au niveau de l'intestin grêle et du rectum. Les valeurs normales sont les moyennes générales dérivées de l'étude de biopsies intestinales prélevées chez 10 sujets et de biopsies rectales obtenues chez 4 sujets normaux. Pour chaque immuno-sérum et pour chaque fragment, six champs microscopiques ont été photographiés et ont ainsi servi aux calculs des densités de population. Les résultats de ce tableau montrent également que les altérations immunologiques de la muqueuse intestinale, observées dans le cas présent, sont étendues aux différentes régions où les prélèvements ont été effectués.

	LOCALISATION DU PRELEVEMENT	γA	γM	γG
Sujets normaux (Moyenne)	Duodeno Jejunum	332.000	51.000	15.000
	Rectum	147.000	20.000	12.000
Cas de Mme G...	Duodénum	10.000	395.000	26.400
	Jéjunum	14.000	341.000	39.600
	Rectum	1.800	111.800	36.700

5.- Appréciation de la carence immunitaire. Recherche d'anticorps et examens divers.

La patiente n'a jamais subi de vaccination.

Le tableau suivant montre les résultats du séro-diagnostic typho-paratyphique et de l'étude de la séro-neutralisation des virus poliomyélitiques avant et après vaccination.

Réponse à la vaccination Typho-paratyphique				
	Avant vaccination	Avant la 2 ^e injection	Avant la 3 ^e injection	1 mois après la 3 ^e injection
S. Typhique				
O	0	0	0	0
H	1/20	1/40	1/40	1/100
S. paratyphique A				
O	0	0	0	0
H	0	0	0	0
S. paratyphique B				
O	0	0	0	0
H	0	0	0	0
S. paratyphique C				
O	0	0	0	0
H	0	0	0	0

Séro-neutralisation des virus poliomyélitiques avant et après vaccination

	Avant vaccination	Après vaccination
Type I	1/320	1/320
Type II	1/5.120	1/5.120
Type III	1/5.120	1/640

Le taux des antistreptolysines était de 80 et 95 ASLO en 1963 et 1965. Le taux des antistaphylolysines était nul (zéro unité). Le taux des antitoxines staphylococciques était faible (0,3 u/ml : N = moins de 2 unités en moyenne ; sujet vacciné : 5 à 10 u/ml.)

La réactivité cutanée de type immédiat était fortement positive à la laine (1/1.000), positive aux plumes, négative à la poussière et aux poils de chat. Le transfert passif du sérum de la patiente à un sujet ne réagissant pas à la laine détermina ensuite un test à la laine fortement positif. La réactivité à l'histamine était normale. Un zona particulièrement étendu étant apparu au terme de la première série de tests, la patiente refusa de se soumettre aux tests explorant la réactivité cutanée de type retardé. La cuti-réaction à la tuberculine était cependant négative de même que l'intra-dermo à 10 unités. Enfin réaction de COOMBS négative.

- . Recherche d'anticorps anti-nucléaire négative,
- . Recherche par immuno-fluorescence d'anticorps réagissant avec les cellules pariétales d'estomac humain : positive
- . Facteurs rhumatoïdes : recherche négative.
- . Iso.hémagglutinines anti A et anti B : titre normal de 1/128.
- . Bordet-Wassermann : négatif
- . Test de Nelson O p.100 et immuno-fluorescence : 1/100.

L'enquête familiale fut négative.

- c) - Ainsi chez cette patiente (dont l'observation a été publiée dans les bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris), la carence isolée de la synthèse de la γ .A globuline fut découverte à l'occasion de fracture spontanée des 2 épaules. Cette carence peut être jugée responsable d'une jéjunite infectieuse avec stéatorrhée, ostéomalacie et atrophie subtotale des villosités duodéno-jéjunales.

Le déficit en γ .A globuline fut isolé, profond et permanent. Inférieur à 1/100 de la normale à 6 reprises, le taux de la γ .A s'éleva cependant à 3 et 5 p.100 de la normale au cours de 2 années d'évolution. Quoique très faibles ces variations quantitatives doivent être notées dans la mesure où, si elles sont découvertes dans des cas analogues, elles peuvent rendre discutable une classification des agamma-A-globulinémies basée sur le taux de cette immuno-globuline et seulement sur un petit nombre de déterminations chez chaque sujet (BACHMANN).

.../...

Le caractère isolé de la carence en γA globuline sérique, l'absence de γA globuline salivaire déjà notée par ROCKEY dans 2 cas d'agamma-A-globulinémie) les résultats de l'étude immuno-histochimique du grêle, montrent que ce déficit est dû à un défaut de synthèse étendu à différents secteurs de l'organisme. Ce défaut s'associe à une carence de formation de certains anticorps. Le taux nul des antistaphylolysines, le faible taux des antitoxines méritent d'être considérés devant la fréquence de l'infection staphylococcique intestinale. L'absence de réponse à la vaccination typho-paratyphique est ici, cependant, le fait le plus marquant. Il contraste avec un taux d'antistreptolysine O normal et avec les résultats de l'étude de la séro-neutralisation des virus poliomyélitiques.

L'existence d'une gastrite enlève de sa valeur à la mise en évidence d'anticorps anti-estomac; la recherche d'autres anticorps a été négative.

Quoique l'immuno-électrophorèse des 2 seuls collatéraux vivants ait été normale, il est probable que le déficit en γA globuline est ici d'origine génétique, dans la mesure où il est très profond et où les agamma-globulinémies primitives de l'adulte sont probablement génétiques. Il est d'ailleurs possible que la diarrhée prolongée de l'enfance ait été ici une première manifestation de cette carence.

- d) - Cette observation nous a semblé bien illustrer la constatation récente de diarrhée chronique, d'épisodes entériques fébriles récidivants, de syndrome de malabsorption, le tout avec atrophie villositaire chez des enfants ou des adultes atteints de carences immunitaires dissociées (BARTH et coll., CATTAN et VESIN, FUDENBERG et coll., GIEDON et SCHEIDEGGER, KUNKEL et ROCKEY, TOMASI et coll.).

La diminution ou l'absence de γA globuline, est le plus souvent l'anomalie déficitaire. Chez ces sujets, la fréquence des infections respiratoires associées aux troubles digestifs n'est pas négligeable, et cette association (réalisée chez notre patiente) peut résumer le tableau clinique.

Dans ces syndromes, la responsabilité de l'infection intestinale, quoique controversée, est évidente dans beaucoup d'observations (VESIN).

Dans le cas présenté ici, l'hypothèse d'un déficit globulinique secondaire à la maladie intestinale peut être éliminée sur les arguments suivants :

- dans les maladies intestinales chroniques, et notamment les sprues, le déficit globulinique lorsqu'il existe s'associe toujours à une hypo-albuminémie.

.../...

- il touche au moins 2 immuno-globulines
- l'examen immuno-histologique du grêle montrant la diminution extrême de la population plasmocytaire γA sécrétante a été effectué à une époque où l'histologie du grêle était redevenue sub-normale.
- la carence en γA globuline n'a pas disparu avec la stéatorrhée.
- l'absence de γA globuline salivaire témoigne de la diffusion du défaut de synthèse.

En revanche la maladie intestinale de notre patiente répond aux critères de la jéjunite infectieuse. L'importance de l'infection a été le fait marquant. Le staphylocoque a été responsable des poussées de diarrhée les plus graves. Des amas de cocci Gram + ont été découverts dans le chorion de la muqueuse jéjunale avant tout traitement. Leur disparition, le retour à un aspect histologique sub-normal de la muqueuse du grêle ont été obtenus, comme la disparition de la stéatorrhée, par le seul traitement antibiotique.

Cette jéjunite infectieuse avec atrophie et stéatorrhée peut être jugée responsable des fractures humérales révélatrices. Les chiffres initiaux de calciurie de base, l'existence d'une fuite protidique intestinale évoquent l'idée d'excrétion intestinale de calcium endogène et de malabsorption du calcium et de la vitamine D alimentaires. Cette hypothèse ne pût être vérifiée, deux injections préalables malencontreuses de vitamine D ayant rendu ininterprétable l'épreuve au calcium 45, mais elle est fortement suggérée par l'importance de la fuite calcique fécale après perfusion de calcium (2.870 mg/24 h).

Ainsi la transformation de l'état clinique et de l'histologie du grêle obtenue grâce à la seule antibiothérapie, le caractère peu pathologique de la courbe d'hyperglycémie initiale, l'inefficacité du régime sans gluten sur la diarrhée modérée persistante sont autant d'arguments qui permettent d'éliminer le diagnostic de maladie coeliaque, malgré l'image de l'atrophie villositaire.

Les données de l'étude immuno-histochimique du grêle diffèrent d'ailleurs de celles qui ont été obtenues par RUBIN et coll. dans la maladie coeliaque, où, comme chez le sujet normal, la population des plasmocytes contenant la γA immunoglobuline est largement dominante. Ces données diffèrent également de celles observées par CRABBE et HERREMANS dans un cas d' α - γ -globulinémie idiopathique où les 3 populations plasmocytaires (γG , γM et γA) étaient également très pauvres.

En revanche, les résultats de l'étude immuno-histochimique de notre patiente sont identiques à ceux obtenus par CRABBE et coll. chez 2 autres patients présentant également une stéatorrhée et un déficit isolé en γA globuline sérique.

e) - En conclusion de cette observation et de la discussion qui a suivi, il faut remarquer que :

La grande richesse de la paroi du grêle en plasmocytes contenant la γ .A globuline suggère que cette immuno-globuline joue ici, comme au niveau des muqueuses nasales et bronchiques (RAWSON et ABELSON) un rôle important dans la réaction de défense locale.

L'association :

- jéjunite infectieuse chronique,
- carence sérique et salivaire en γ .A globuline
- diminution du nombre de plasmocytes contenant la γ .A globuline dans la muqueuse du grêle,

suggère bien la responsabilité du défaut de la synthèse de la γ .A-immuglobuline dans le déterminisme de la maladie intestinale.

La fréquence de cette association reste à fixer. Il faudrait dans ce but, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, effectuer une immuno-électrophorèse des protéines devant tout syndrome de malabsorption en apparence primitif, surtout s'il s'accompagne d'infections multiples et récidivantes.

L'absence de signes fonctionnels digestifs chez des sujets atteints de carence en γ .A globuline peut surprendre. De tels signes ne sont en effet décelés que chez le 1/5 des sujets atteints d'a-gamma-globulinémie idiopathique.

Dans cette affection nous avons pu noter dans le service du Pr. Ch. DEBRAY une atrophie subtotale des villosités en l'absence de tout trouble digestif.

2.- Les réticulopathies réalisent le 2ème état pouvant s'accompagner d'un syndrome coeliaque avec atrophie villositaire au stade III.

Cette association pose un problème nosologique non encore résolu. Des différentes publications sur ce sujet on ne peut conclure si l'une des affections est toujours primitive à l'autre. D'autre part, si dans certains cas les 2 affections évoluent parallèlement, les troubles intestinaux semblant bien faire partie d'une maladie plus générale, il est d'autres cas où la réticulopathie paraît venir compliquer une authentique sprue avec atrophie villositaire et sensibilité au gluten.

HARRIS, COOKE, THOMPSON et WATERHOUSE ont en 1967 rapporté l'observation de 7 malades. Tous ces malades présentaient une atrophie villositaire répondant bien au régime sans gluten, associée à

une réticulopathie. Les signes de maladie coeliaque sont apparus dans l'enfance chez 2 d'entre ces patients et vers la cinquantaine chez 4 d'entre eux. La réticulopathie associée a été 5 fois une maladie de Hodgkin, et 2 fois un réticulosarcome.

Lorsque la réticulopathie a semblé compliquer le syndrome coeliaque, les signes d'alarme ont été : un amaigrissement, une réapparition de la diarrhée, sans cause évidente, des douleurs abdominales, une fièvre inexpliquée, un rash cutané. Une fois ce fut une masse abdominale qui a attiré l'attention. Deux fois s'est produite une complication chirurgicale : une occlusion, une perforation.

4 cas ont été vérifiés par autopsie : tout l'intestin était intéressé par la réticulopathie. Il existait toujours des ganglions mésentériques pathologiques. Quant à l'atrophie villositaire, elle prédominait sur le grêle supérieur.

Nous avons eu l'occasion dans le service du Pr. Ch. DEBRAY, d'observer 2 cas de cette association syndrome coeliaque-réticulopathie, 2 cas que l'on peut opposer :

- l'un, où le syndrome coeliaque a été longtemps considéré (3 ans) comme une sprue non tropicale typique et où la réticulopathie s'est révélée comme secondaire sans qu'il soit possible de l'affirmer. Cette réticulopathie a pu en effet évoluer silencieusement pendant des années avant ses manifestations cliniques, (Obs. n° 8).
- l'autre où les 2 syndromes paraissent bien évoluer parallèlement (Obs. n° 9).

a) - Observation n° 8 - Mme B... Henriette est envoyée dans le service en Décembre 1966. Elle a 54 ans. De ses antécédents pathologiques on ne retient qu'une adénite tuberculeuse à l'âge de 21 ans.

Les premiers troubles de l'histoire actuelle peuvent être fixés en Avril 1964 où apparaissent quelques oedèmes des membres inférieurs qui restent inexpliqués. Ces oedèmes régressent mais semblent évoluer par poussée puisqu'ils réapparaissent en août et octobre de la même année. Tout au cours de cette année 1964, le transit intestinal est resté sub-normal, à part quelques épisodes de diarrhée apparemment banale.

C'est en octobre 1965 que survient une diarrhée plus anormale, quoique modérée dans sa durée. Elle fait en effet 8 crises diarrhéiques de quelques jours chacune, faites de 5 à 6 selles molles et un peu graisseuses par jour. La première de ces crises s'est accompagnée d'une fièvre à 38°. A chaque fois de simples désinfectants intestinaux viennent à bout de ces accès. Contrastant avec cette diarrhée peu importante, une

altération de l'état général considérable a évolué ; l'amaigrissement, un moment masqué par les oedèmes est de 10 kilogs, en un an. Ces oedèmes reviennent d'ailleurs au premier plan en octobre 1966 puisqu'ils siègent non seulement aux membres inférieurs, mais au membre supérieur gauche si bien que l'on parle de phlébite. Enfin en novembre 1966 survient une crise de tétanie franche.

La malade est d'abord hospitalisée à Nevers où l'on constate :

- l'existence d'une stéatorrhée considérable
- associée à un effondrement de la protidémie à 27 g/l et à une calcémie à 73 mg/l.

Elle est alors envoyée à Paris. Elle est pâle, fatiguée, avec encore des oedèmes des membres inférieurs, il existe un signe de Chvostek. Il n'existe ni hépato, ni spléno, ni adénomégalie, la radio pulmonaire est normale.

L'anémie est discrète (2.780.000 G.R.)

La formule sanguine est normale

La vitesse de sédimentation est à 18-48

Le cholestérol à 1,60

Les lipides totaux à 5 g.

Le fer sérique à 195 γ %

Les protides ont remonté puisqu'ils sont à 58 g/l dont seulement 49 % d'albumine.

Les épreuves hépatiques sont normales,

Le taux de prothrombine à 92 %.

On retient surtout :

- une mauvaise absorption des sucres : la courbe d'hyperglycémie provoquée est plate (0,85 - 0,85 - 1,06 - 0,90),
- une absorption du D-xylose très perturbée (1,95 g au lieu de 5 g. normaux).
- une calcémie basse à 80 mg/l.

L'examen des selles montre une augmentation très importante des putréfactions à 12,4 et une digestion insuffisante des graisses et des fibres musculaires.

Les radios digestives sont normales en ce qui concerne l'estomac et le colon. Le grêle, lui, présente un aspect tubulé anormal, ayant perdu ses haustrations et son aspect normal.

Enfin la biopsie de muqueuse du grêle ne montre sur le fragment jéjunale que des ébauches de villosité dont la hauteur n'atteint pas le quart de la hauteur totale de la muqueuse.

.../...

Les cellules sont d'aspect variable, tantôt avec une bordure en brosse encore reconnaissable, tantôt dédifférencié. Les ébauches villositaires sont très épaisses du fait d'un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire et polynucléaire qui se continue en épaississant également le chorion. En conclusion : intense jéjunite inflammatoire interstitielle avec atrophie villositaire sub-totale.

Le diagnostic porté est donc celui de sprue idiopathique.

Le traitement proposé, le régime sans gluten.

Nous notons que dans tout ce tableau, rien ne pouvait évoquer une réticulopathie, d'autant que sous régime, la malade s'améliore très rapidement.

Elle est revue en Mai 1967 : elle va très bien, elle a repris 9 kilogs, elle a au maximum 2 selles par jour ; il n'y a plus de tétanie, sa calcémie est à 100 mg/l, les protides à 66 g/l. La numération montre 4.500.000 G.R. et la formule sanguine est normale. L'examen clinique est entièrement négatif. Le résultat paraît donc excellent. Il n'a malheureusement pas été possible de vérifier l'état histologique du grêle.

En juillet 1967 apparaît, alors que la malade a repris chez elle une vie normale, une fièvre importante. Initialement un foyer pulmonaire semblait expliquer cette fièvre, mais il a disparu alors que la fièvre a persisté à 40° sans aucune localisation infectieuse. Pendant une dizaine de jours, le diagnostic a été hésitant. On a pensé à un état septicémique, mais les hémocultures ont toutes été négatives. Enfin sont apparues progressivement des adénopathies axillaires et inguinales, puis une splénomégalie. Les antibiotiques étaient restés inefficaces sur la fièvre qui est tombée sous corticothérapie.

Le diagnostic a été donné par la biopsie d'un ganglion inguinal qui devant le bouleversement architectural, le polymorphisme cellulaire, la présence d'éosinophiles, l'hyperplasie réticulaire et les mitoses, a conclu à une très forte suspicion de maladie de Hodgkin (de toute façon : réticulopathie maligne).

La malade a été soumise ensuite à la chimiothérapie.

Cette observation pose bien le problème nosologique de la sprue et de réticulopathie. En étudiant l'histoire clinique, la seconde semble bien compliquer la première, d'autant que la biopsie de muqueuse du grêle de décembre 1966 ne révélait que les anomalies de la sprue idiopathique, et que le régime sans gluten a entraîné une amélioration importante. Il est difficile d'imaginer une action thérapeutique quelconque d'un tel régime sur une réticulopathie maligne.

.../...

- b) - La deuxième observation de ce chapitre des réticulopathies (Obs. n° 9) est celle d'une jeune kabyle de 24 ans Mme S.. Mehla. Elle est en France depuis 3 ans.

Elle entre le 25 décembre 1967 dans le service du Pr. LAROCHE, à Cochin, parceque depuis 8 mois elle est en proie à une diarrhée incessante qui lui a fait perdre 10 kilogs. Deux jours avant son hospitalisation, elle a présenté un syndrome sub-occlusif avec douleurs abdominales importantes.

Depuis 1964, elle souffre d'une affection rhumatismale du rachis, qui au cours d'une hospitalisation a été reconnue comme une spondylarthrite ankylosante sur la découverte de syndesmophytes, de condensation des berges iliaques et d'une vitesse de sédimentation à 57 à la première heure.

C'est au cours de sa deuxième grossesse, en Août 1967 que la diarrhée est apparue. Dès le début de cette diarrhée, l'état général s'altère, et cette altération va s'accroître progressivement.

Une crise de tétanie avec main d'accoucheur survient en octobre 1967, une rectorragie le même mois fait arrêter les thérapeutiques antirhumatismales et fait pratiquer une rectoscopie qui ne montre qu'une muqueuse plate, hypersécrétante et fragile.

En décembre 1967, donc, elle entre à l'hôpital. Elle est extrêmement pâle et dénutrie. Elle souffre de la fosse iliaque droite. Elle n'a pas de fièvre, son abdomen est souple.

Il existe un signe de Chvostek et un signe de Trousseau.
Les selles sont pâteuses et abondantes (500 g/24 h),
Il existe une hypokaliémie,

La numération montre 3.760.000 G.R. avec 8.600 G.B. La formule est normale.

Devant ce tableau, l'exploration a commencé par être celle d'une malabsorption, qui sur un tel terrain faisait discuter d'emblée plusieurs hypothèses :

- sprue idiopathique
- sprue tropicale
- parasitose
- ou même amyloïdose secondaire à la spondylarthrite ankylosante.

1.- La malabsorption était évidente :

- Le poids des selles de 24 heures oscille entre 400 et 600 g.

.../...

- Sur le plan glucidique :

- . l'hyperglycémie provoquée est extrêmement perturbée :
0,62 - 0,68 - 0,64 - 0,61 - 0,58.
- . Le D-xylose est "limite" : 4 g en 5 heures.

- Sur le plan lipidique :

- . il existe une insuffisance de digestion des graisses dans les selles, mais modérée
- . et surtout une diminution de leur taux d'absorption évidente sur les chiffres des épreuves à l'acide oléique et à la trioléine marqués.

	ACIDE OLEIQUE		TRIOLEINE	
	Mme S...	Normalement	Mme S...	Normalement
2 heures	0,6 %	1,6 %	0,4	1,2
4 heures	0,5 %	2,1 %	0,4	2,1
6 heures	0,6 %	1,4 %	0,6	1,7

- Sur le plan protidique :

- . l'électrophorèse montre sur 63 g de protides totaux 48 % d'albumine,
- . l'immuno-électrophorèse montre :
 - des γ AG globuline normales
 - " γ M " un peu abaissées
 - " γ A " augmentées, ceci évoquant l'existence d'une para-protéine.
- . Le fer sérique est à 115 γ p.100 cm³
- . Le bilan phosphocalcique donne les chiffres suivants :
 - dans le sang : Calcium 82 mg/l
 - phosphore... 36 mg/l
 - dans les urines: Calcium 63 mg/24 heures
 - phosphore...260 mg/24 heures
- . La vitamine B.12 est absorbée à la limite inférieure de la normale : Le test de Schilling est à 9,3 %.
- . Le taux de prothrombine est à 94 %.

- . Le fécalogramme montre essentiellement une augmentation du poids, des lipides (qui sont à 8,3 au lieu des 4 normaux), des dérivés glucidiques, de l'eau, du sodium et du potassium, avec activité protéolytique nulle.
- . Le test au FIGLU est normal.

Outre tous ces tests d'absorption :

- le bilan hépatique est normal,
- la clairance de la B.S.P. également
- la clairance de la créatinine est abaissée à 55 ml.
- le débit hématies-leucocytes/minute est normal dans les urines,
- la recherche de cellules LE est 3 fois négative.
- la réaction de WAALER ROSE est négative.
- l'urographie intra-veineuse est normale.
- les coprocultures révèlent des Giardia et des oeufs de Trichocéphales.
- une urémie à 0,15 g/l
- des recherches de B.K. dans les selles et par tubage négatives.

2.- L'examen du tube digestif a été radiographique, endoscopique et biopsique :

- radiographique :

- . A l'arrivée de la malade, l'abdomen sans préparation a montré quelques niveaux liquides et une anse grêle dilatée,
- . Le lavement baryté a été normal.
- . Les clichés d'estomac sont normaux.
- . Le transit du grêle a montré, au niveau de la portion intermédiaire du duodénum, une muqueuse d'apparence inflammatoire, de calibre diminué, une stase au 2ème duodénum, un aspect anormal du 3ème duodénum.

- endoscopique :

- . La gastroscopie a été normale,
- . La rectoscopie n'a montré qu'une muqueuse fragile.

- biopsique :

Ces examens biopsiques ont apporté les renseignements les plus intéressants

- . Certes en expliquant la malabsorption par la découverte, à la biopsie du jéjunum, d'une atrophie villositaire sub-totale avec infiltration cellulaire diffuse du chorion.

.../...

. mais en outre en faisant suspecter l'existence d'une réticulopathie :

- dans le jéjunum, l'analyse cytologique ne permet pas de poser un diagnostic précis mais doit faire rechercher l'existence d'une affection lympho-réticulaire diffuse.
- dans la muqueuse rectale, la découverte d'un tissu lymphoïde fait discuter trois hypothèses :

- .. simple hyperplasie lymphoïde
- .. Lymphome, peut-être étendu à tout le tube digestif,
- .. Maladie de Crohn à localisation ou extension rectale.

Une nouvelle biopsie oriente plutôt vers une infiltration lympho-réticulaire.

3.- Le dernier temps de l'exploration fut donc hématologique :

Si la numération est normale (sous régime sans gluten et traitement symptomatique, elle est remontée à 4.600.000 G.R., avec 7.600 G.B. et formule normale),

Si le myélogramme est également normal, la vitesse de sédimentation est accélérée à 35-65 et surtout :

- la lymphographie a révélé au niveau du pelvis des canaux de calibre normal, mais des ganglions augmentés de volume, de structure inhomogène, anormale et lacunaire, bien évocateurs d'une réticulopathie maligne.
- parallèlement la biopsie d'un ganglion inguinal révèle une hyperplasie réticulaire avec anomalies de l'architecture.

Dans cette observation, les signes de la sprue et ceux de la réticulopathie donnent bien l'impression d'évoluer de façon parallèle. Il n'y a pas eu comme dans l'observation n° 8 une évolution satisfaisante du syndrome coeliaque, puis survenue des troubles dûs à la réticulopathie.

Mais il est bien évident que les 2 types de syndromes que nous venons d'étudier : atrophie villositaire avec malabsorption, associée d'une part à une carence en immuno-globuline, et d'autre part à une réticulopathie, ne rentrent pas dans le même cadre nosologique que la sprue idiopathique ou maladie coeliaque. Ils en représentent, nous l'avons dit, un diagnostic différentiel, diagnostic capital à porter car il sous-entend des gestes thérapeutiques bien différents du régime sans gluten (antibiothérapie, gammaglobulines, chimiothérapie, voire radiothérapie), et il doit faire poser un pronostic bien différent.

Mais la connaissance de ces associations morbides a deux conséquences en pratique :

- le bilan d'une sprue idiopathique doit comporter une immuno-électrophorèse.
- Un malade porteur d'une sprue d'apparence idiopathique doit, même si le régime sans gluten lui a rendu une parfaite santé, être surveillé périodiquement.

3.- Bien différent est le problème que pose la découverte d'une atrophie villositaire (qui n'est, on l'a vu, jamais au stade III) venant compliquer un état digestif connu.

C'est le cas de beaucoup de pancréatites, de cirrhoses, de séquelles de gastrectomie.

Les circonstances mêmes et l'histoire de ces malades font qu'il n'y a eu pratiquement aucun problème diagnostic.

Les lésions histologiques du grêle dans ces cas, sont presque toujours discrètes et surtout semblent être là à titre de réaction de voisinage. Nous avons pratiqué des biopsies étagées chez des patients atteints de pancréatite. L'atrophie au stade 1 ou 2 était retrouvée au niveau du duodénum. Sur les fragments plus distaux, la muqueuse reprenait en général un aspect normal.

Il semble donc bien que la signification de ces lésions soit totalement différentes de celle de la sprue idiopathique et de celle de l'atrophie villositaire des carences en immuno-globulines et des réticulopathies.

§

§

§

- EN CONCLUSION -

La biopsie de la muqueuse de l'intestin grêle a pris depuis une dizaine d'années en Gastro-entérologie une importance comparable à celle de la biopsie rénale en néphrologie.

Elle a permis de dégager la notion d'atrophie villositaire de la muqueuse.

Elle a permis de prendre conscience de plusieurs maladies plus ou moins spécifiques de l'intestin grêle, de les diagnostiquer et de suivre leur thérapeutique.

Elle a permis de se pencher sur les aspects physio-pathologiques de la malabsorption et de mieux connaître l'intestin grêle, organe encore pratiquement inexploré il y a une quinzaine d'années.

- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -

I.- TECHNIQUE DE LA BIOPSIE -

BRANDBORG L.L., RUBIN C.E., et QUINTON W.E.

A multipurpose instrument for suction biopsy of the oesophagus, stomach,
small bowel and colon.

Gastro enterology 1959 37 p.1.

CROSBY, W.H., et KUGLER H.W.

Intraluminal biopsy of the small intestine : The intestinal biopsy capsule.

Amer. J. Dig. Disease, 1957 2 p. 236-241.

DEBRAY Ch. et CERF M.

La biopsie de muqueuse jéjunale - Problèmes techniques.

A paraître.

SHINER M.

Jejunal biopsy tube

Lancet 1956 1 p. 85.

II.- HISTOLOGIE - (I.A, I.B. I.D) (1)

BERTALANFFY. F.D., et NAGY K.

The mitotic activity and renewal rate of human duodenal epithelium.

Anat. Record. 1958 130 271.

BOOTH C.C., STEWART J.S et BRACKENBURY

Dissecting microscope appearances of intestinal mucosa.

Intestinal biopsy (Ciba foundation S.G.)

Little, Brown and company Boston 1962.

CHELI R., DODERO M. et CELLE G.

On the histology and histopathology of the jejunal mucosa obtained by biopsy
observations and critical analysis.

Gastro enterology 1964 102. 111. 124

COCCO A.E., DOHRMANN M.J. et HENDRIX T.R.

Reconstruction of normal jejunal biopsy. Three dimensional histology.

Gastro enterology 1966 51. 24

CRAEMER B.

Small intestinal mucosal dynamics and the environment

Brit. Med. J. 1964 n° 5421 1373-1375

CRAEMER B. et PINK I.J.

Paneth - cells deficiency

Lancet 1967 11 304-306

DONIACH I., et SHINER M.

Duodenal and jejunal biopsies. Histology
Gastro enterology 1957 33 71-86

FRIEDMAN N.B.

Cellular dynamics in the intestinal mucosa - The effect of irradiation on
epithelial maturation and migration.
Exptl. Med. 1945 81 553.

HOLMES R., HOURIDANE D.O., et BOOTH C.C.

The mucosa of the small intestine
Postgrad Med. J. 1964 37 717 724

HOLMES R., HOURIDANE D.O., et BOOTH C.C.

Dissecting microscope appearances of jejunal biopsy specimens from patients
with "idiopathic" steatorrhea.
Lancet 1964 1 81-83

HOOPER C.E.S.

Cell. turnover in epithelium population
J. Histochem. Cytochem. 1956 4 531

LEBLOND C.P. et MEISSIER. B.

Renewal of chiefs cells and goblet cells in the small intestine as shown
by radioautography after injection of Thyridine H₃ into mice
Anat. record. 1958 132 247

LEBLOND C.P., and STEVENS C.E.

Constant renewal of intestine epithelium in the albino rat.
Anat. record 1948 100 357.

LEBLOND C.P., and WALKER B.E.

Renewal of cells populations
Physiol. Rev. 1956 36 255

LEWIS Y.S., QUASTLER H. et SVIHLAG

Ultra violet microscopy of the x-irradiated intestine
J. Nat. Cancer Inst. 1958 21 813

MADANAGOPALAN M., SHINER M. et ROWE B.

Measurements of small intestinal mucosa obtained by peroral biopsy
Amer. J. Med. 1965 38 42-53

MARCHE Cl.

Etude de la muqueuse de l'intestin grêle au moyen de la biopsie par sonde
perorale.
Vie Médicale 1966 47 721.

PADYKULA M.A.

Recent functional interpretations of intestinal morphology.
Fed. Prac. 1962 21 873-879.

PALY S.L.

The morphology of secretion - In "Frontiers in cytology" ch. 11.
Yale University Press. New Haven 1958.

QUESTLER M. et SHERMAN F.G.

Cell population kinetics in the intestinal epithelium of the mouse
Expt. cell. Research. 1959 17 420.

SHEEHY T.W. et FLOCH M.H.

The small Intestine. Its Functions and disease.
Harper and Row (Ed.) New York 1964.

WILLIAM R.B., TOAL J.N., WHITE J. et CARPENTER H.M.

Effect of total body x.irradiation from near threshold to tissue lethal doses
on small bowel epithelium of the rat. Change in morphology and rates of cell
division in relation totime and dose.
J. Nat. Cancer Inst. 1958 21. 17

III.- MICROSCOPIE ELECTRONIQUE (I.c) (1)

HALLY A.D.

The fine structure of the Paneth cell.
J. Anat. 1958 92 268.

HARTMAN R.S., BUTTERWORTH C.E., HARTMAN R.E., CROSBY W.H et SHIRAI A.

An electron microscopic investigation of the jejunal epithelium in sprue.
Gastro enterology 1960 38 506.

HARTMAN R.E., SMITH R.D., HARTMAN R.S., MOLESWORTH J.A.

The electron microscopy of human intestinal epithelium obtained with the
Crosby intestinal biopsy capsule.
J. Biophys. Biochem, cytol. 1959 5 171.

PALADE G.E.

A Small particulate component of the cytoplasm
J. Biophys, Biochem. cytol 1955 1 59.

PALAY S.L. et KARLIN L.J.

An electron microscopic study of the intestinal villus - The fasting animal.
J. Biophys biochem cytol. 1959 5 363.

TAYOR J.J. et HAYES E.R.

An electron microscopic study of the ultrastructure of the argentaffin cell.
J. Appl. Physics 1959 30 2023.

TRIER J.S. et RUBIN C.E.

Electron microscopy of the small Intestine. A review (175 references biblio-
graphiques).
Gastro enterology 1965 49 574. 603.

.../...

ZETTERQVIST H.

The ultrastructural organization of the columnar absorbing cells of the mouse jejunum.

Aktibologet Godvil Stockholm 1956.

ZETTERQVIST H. et HENDRIX T.R.

A preliminary note on an ultrastructural abnormality of the intestinal epithelium in adult coeliac disease (non tropical sprue) which is reversed by a gluten free diet.

Bull Johns Hopkins Hosp. 1960 106 240.

IV. - HISTOCHIMIE - ENZYMOLOGIE (I.E) (1)

BERGERON J.A. and SINGER M.

Metachromasy ; on experimental and theoretical reevaluation.

J. Biophys - Biochem, Cytol. 1958, 4, 433

BOGNET J.L., BOGNET C. BERNIER J.J.

Etude histo-enzymologique de 3 cas d'atrophie intestinale.

Sem. Hôp. 1967, 51, 3242.3249.

BOLT R.J. POLLARD. H.M. and Mc COOLS

Staining of enzymes in mucosa of the small bowel, using a peroral biopsy tube.

Amer. J. Clin. Path 1960, 34, 43-49.

BRACHET J.

The use of basic dyes and ribonucléase for the cytochemical detection of ribonuclease acide.

Quart J. Microscop - Sci - 1953, 94,1.

BURSTONE M.S.

Histochemical comparison of Naphthal - AS. phosphates for the demonstration of phosphatase.

J. Nat. Cancer Inst (1958 a), 20, 601-615.

CAULFIELD J.B.

Effects of varying the vehicle for O_3 O_4 in tissue fixation.

J. Biophys. Biochem Cytol 1957, 3, 827.

DAWSON AM and ISSEL BACHER K.J.

The esterification of palmite 1- C^{14} by homogenates of intestinal mucosa.

J. Clin. Invest 1960, 39, 150-160.

GLENNER G.G., BURTNER H.J. and BROWN G.W.Jr

The histochemical demonstration of monoamine oxidase activity by tetrazolium salts.

J. Histochem - Cytochem. 1957, 5, 591-600.

.../...

- GOMORI G.
Microscopic histochemistry - Principles and Practice.
University of Chicago Press Chicago 1952.
- HESS R. and PEARSE, A.G.E.
The histochemistry of indoxyl esterase of rat - Kidney with special reference to its cathepsin like activity.
Brit J. exp Path 1958, 39, 292-299.
- HOLT S.T.
Indigogenic staining methods for esterases - In general cytochemical Methodes, edited by J.F. Danielli
Vol J 1958 p. 375-398 - Academic Press, New-York.
- LEBLOND C.P., STEVENS C.E. and BOGOROCH R.
Histological localization of newly formed desoxyribonucleic acid.
Science 1948, 108, 531.
- LITTMAN A. and HAMMOND J.B.
Diarrhea in adults caused by deficiency in intestinal disaccharidase.
Gastro enterology 1965, 48, 237-249
- MONTAGNA W. and WILSON J.W.
A cytologic study of the intestinal epithelium of the mouse after total body x-irradiation.
J. Nat. Cancer - Inst. 1955, 15, 1703.
- NACHLAS M.M., CRAWFORD D.T. and SELIGMAN A.M.
The histochemical demonstration of leucine amino peptidase.
J. Histochem Cytochem 1957, 5, 264-278.
- NACHCAS M, TSOU K.C., de SOUZA E, CHENG C.S. and SELIGMAN A.M.
Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by use of a new p. nitrophenyl substituted ditetrazole.
J. Histochem - Cytochem 1957, 5, 420.
- PADYKULA M.A.
A histochemical and quantitative study of enzymes of the rat's placenta.
J. Anat. 1958, 92, 118.
- PADYKULA M.A. and HERMAN E.
The specificity of histochemical method for adenosine triphosphatase.
J. Histochem - Cytochem - 1955 - 3 - 170
- PADYKULA M.A. and HERMAN E.
Factors affecting the activity of adenosine triphosphatase and other phosphatases as measured by cytochemical techniques
J. Histochem - Cytochem - 1955 - 3 - 161.
- PADYKULA M.A., STRAUSS E.W, LADMAN A.J., GARDNER F.H.
A Morphologic and histochemical analysis of the human Jejunal epithelium in non tropical sprue.
Gastro enterology 1961, 40, 735.

PEARSE A.G.E.

Histochemistry, Theoretical and Applied
2nd ed Churchill London 1960.

PEARSE A.G.E.

Histochemistry : theoretical and applied
Appendix 12 - Little, Brown and CO. Boston 1953.

PLOSSCOWE R.P., BERG G.G. and SEGAL H.L.

Enzyme histochemical Studies of human gastric and jejunal biopsy specimens
in normal and diseases states.
Amer J. dig DIS 1963 - 8 - 311-318.

PUGH D and WALKER P.G.

The localization of N. acetyl B glucosaminidase in tissues
J. Histochem - Cytochem 1961, 9, 242-250.

SANTINI R, AVILE J. and SHEEHY T.W.

Sucrase activity in the intestinal mucosa 7 patients with sprue and Normal
Subjects.
Amer J. Dig Dis 1960, 5, 1059-1062.

SCARPELLI D.G. and PEARSE A.G.E.

The cytochemical localization of oxidative enzymes - Pyridine nucleotide
linked dehydrogenases.
J. Biophys - biochem. Cytol 1958, 4, 753-760.

SELIGMAN AM, TSOU K.C, RUTENBERG S.M. and COHEN R.B.

Histochemical demonstration of β - α glucoronidase with a synthetic substrate
J. Histochem - Cytochem 1954, 2, 209-229.

SPIRO H.M., FILIPE M.I., STEWART J.S., BOOTH C.C. and PEARSE A.G.E.

Functional histochemistry of the Small bound mucosa in malabsortive syndromes
GUT 1954, 5, 145.

V.- ABSORPTION - (II.A,B,C,D,F,G,H) (1)

BALFOUR W.M., HAHN F.F., BALE W.F, POMMERENCE W.I et WHIAPLE G.H.

Radioactive iron absorption in clinical conditions : norma, pregnancy,
anemia and hemochromatosis.
J. Exp. Med 1942 76 15.

BOTHWELL T.H. et FINCH C.A.

Iron metabolism
Little, Brown and Co. Boston 1962.

BRICE R.S., OWEN E.E. et TYOR H.P.

Amino acid uptake and fatty acide esterification by intestinal mucosa from
patients with Wipple's disease and non tropical sprue.
Gastro enterology 1965 48 584 592.

.../...

BRITISH MEDICAL BULLETIN 1967 23.

Intestinal Absorption. Revue de l'Absorption en 17 articles.

CATTAN D., DEBRAY Ch., JORI J.P. et MARCHE Cl.

Réflexions sur la régulation de l'absorption martiale. Une théorie.

Arch. F. Mal App. Dig. 1966 55 233.

CATTAN D., MARCHE Cl., JORI J.P., DEBRAY Ch.

Le stock martial des villosités duodeno jéjunales.

L'absorption martiale vue par l'histologie. 51 références bibliographiques.

Nouvelle Rev. F. d'Hématologie 1967 7 259.

CERF M. et DEBRAY Ch.

Notes sur la morphologie de l'absorption des Triglycérides dans le jéjunum.

A paraître.

COOKE W.T., FRAZER A.C., PEENEY A.L.P., SAMMONS M.G. et THOMPSON M.D.

Anomalies of intestinal absorption of fat.

Quart. J. Med. 1948 17 . 9

CRANE R.K.

Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugars

Fed. Proc. 1962 21 891 895.

CRANE R.K.

Enzymes and malabsorption : A concept of brush. border membrane disease.

Gastro enterology 1966 50 254.

CRANE R.K., MILLER D. et BIHLER I.

The restrictions on possible mechanism of intestinal active transport of sugars. Dans : Membrane transport and metabolisme.

Academic Press, INC. New-York 1961 339 349.

CROSBY W.H.

The control of iron absorption. Dans : Iron metabolism. Series Hoematologica.

1965 6. 66 Munksgaard - Copenhagen.

DAHLQVIST A.

Intestinal disaccharidases. Dans : P. DURAND (Edit.)

Disorders due to intestinal defective carbohydrate digestion and absorption

Il pensiero scientifico - Rome.

DAWSON AM et ISSELBACHER K.J.

Studies on Lipid metabolism in the small intestine with obserfations on the rôle of bile salt.

J. Clin. investig. 1960 39 730.740.

DOWDLE E.B., SCHACHTER D. et SCHACHTER M.

Active transport of Fe⁵⁹ by everted segment of rat duodenum.

Amer J. Physiol 1960 198 . 609.

DRABKIN D.L.

Hyperglycemia, glycosuria, and dephosphorylation - The rôle of phosphatases.
Proc. Amer. Diabetes, Ass. 1948 8 171 209.

EICHHOLZ A. et CRANE R.K.

Studies of the organization of the brush border in intestinal epithelial cells. Tris disruption of isolated hamster brush border and density gradient separation of fractions.
J. Cell. biol. 1965 26 687 691.

FENSTER L.F. et LASTER L.

Glucose metabolism in small intestinal mucosa and effects of steroids in vitro.
Clin. Res. 1963 11 183.

KINTER W.B.

Autoradiographie study of intestinal transport National Kidney disease foundation.
New-York 1961 p. 59.66.

LASTER L. et INGELFINGER

Intestinal Absorption. Aspect of function and disease of the small intestine mucosa.
New England J. Med. 1961 264 1138-1148.

LINDQUIST B. et MEEUWISSE G.W.

Chronic diarrhea caused by monosaccharide malabsorption.
Acta Paediat. 1962 51 674 685.

OVERTON J. EICHHOLZ A. et CRANE R.K.

Fine structure of fractions of Trisdisrupted hamster brush borders.
J. Cell. biol. 1965 26 693 706.

PRADER A., SEMENZA et AURICCHIO S.

Intestinale absorption und Malabsorption der Disaccharide
Schweiz. Med. Wschr. 1963 93 97 118.

SHEEHY T.W. et FLOCH M.H.

The small intestine. Its Functions and disease :
Harper and Row 1964.

VAN DE KAMER J.H. TEN BOKKEL HUIJINK H. et WEYERS H.A.

Rapid method for the determination of fat in feces.
J. Biol. chem. 1949 177 347.

VERZAR F. et Mc DOUGALL E.J.

Absorption from the intestine
Longmans, Green and Co LONDON 1936.

WEINER P.

Über Fettablagerung und Fettresorption im Darm.
Mikroskop. Anat. Forsch. 1928 13 197.

WHEBY M.S. JONES L.G., et CROSBY W.H.

Studies on Iron absorption. Intestinal regulatory mechanism.
J. Clin. Investi 1964 43 1433.

VI.- ANATOMO-PATHOLOGIE (III - A,B,C,D,E,F) (1)

AMMAN R.

Le syndrome de sprue et les altérations morphologiques au niveau de l'intestin grêle. Valeur de la biopsie intestinale.
Praxis - 1961 - 40 - 1041-1043.

BAKER S.J., IGNATIUS V.I., NATHAN S.K. - VAISH and CHACKO cc.

Intestinal scopy in Tropical sprue.
Intestinal biopsy p. 84 (Ciba Foundation study Group) - Little Brown and Company Boston 1962.

BOGNET C. et BERNIER J.J.

Etude Anatomopath. de 7 cas d'atrophie diffuse du grêle.
Sem. Hôp. 1967. n° 51 - 3224-3241.

CREAMER B. and LEPPARD P.

Postmortem examination of a small intestine in the coeliac syndrome.
Gut. 1965 6 466.

HINES H.W. and ADLESBERG D.

Pathologic changes in the small bowel in idiopathic sprue : Biopsy and autopsy findings.
Gastro Enterology 1958 - 34 . 142.

LOERY C.A. and CREAMER B.

Postmortem study of small intestinal mucosa
Brit. Med. J. 1966 1. 827-829.

STRAUSS E.W., LADHAN A.J., and GARDNER F.H.

A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in non tropical sprue.
Gastro enterology 1961 40. 735-765.

SWANSON V.L. and THOMASSEN D.V.H.

Pathology of the jejunal mucosa in tropical sprue
Amer J. Path. 1965 46 511-551.

VII.- SIGNIFICATION DE LA LESION (III.G) (1)

ASTALDI G., GRANDINI V., POGGI C. et STROSSELLI

Intestinal biopsy in acute hepatitis.
Amer. J. Dig. dis. 1964 9 237 245.

.../...

- BERGER E.
Sur allergischen Pathogene der cöliakée
Bibliotheca Paediat. Basel 1958 67 1.
- BURKE V., KERRY K.R., et ANDERSON C.M.
The relationship of dietary lactose to refractory diarrhea in infancy.
Amst. Paediat. J. 1965 1 147 160.
- CERF M.
Réflexions sur 200 biopsies du grêle.
A paraître.
- COLLINS J.R. et ISSELBACHER K.J.
The occurrence of severe small intestinal mucosal damage in conditions other than coeliac disease.
Gastro enterology 1965 49 425.
- CRAEMER B.
Coeliac thoughts
Gut 1966 7 569.
- CRAEMER B.
Malignancy and the small intestinal mucosa
Brit. Med. J. 1964 2 1435 1436.
- DODERO M., CELLE G., CHELI R.
Données de la biopsie jéjunale au cours de la malabsorption secondaire.
Acta. Gast. Ent. Belg. 1963 26 711 717.
- EBBS J.H., THOMPSON M. et STEIN W.O.
Etiologic factors in coeliac disease
Am. J. Disease Children 1950 79 936.
- FODOR et DIMITRASCOU D.
L'entéropathie chronique non spécifique. Essai sur la cadre nosologique.
28 références bibliographiques.
Arch. F. Mal. App. Dig. 1966 55 421-432.
- FRAZER A.C.
On the significance of mucosal damage
Intestinal biopsy (Ciba Foundation Study Group).
p.55 Little, Brown and Co Boston 1962.
- FRENCH J.M., WHITBY J.L. et WHITFIELD A.G.W.
Steatorrhea in man infected with coccidiosis
Gastro enterology 1964 47 642-648.
- GJONE E. MYREN J. et REFSUM S.
Total jejunal villous atrophy in secondary steatorrhea
Acta path. Microb. Scand. 1965 65 24-30.

HINDLE W., et CRAEMER B.

Significance of a flat small intestinal mucosa
Brit. Med. J. 1965 2 455 458.

Mc DONALD W.C., DOBBINS W.O. et RUBIN C.E.

Studies of familial nature of coeliac sprue using biopsy of the small intestine - 18 références bibliographiques.
New Engl. J. Med. 1965 272 448 455.

MILNER P.F., IRVINE R.A., BARTON C.J., BRAS C.J., RICHARDS R.

Intestinal malabsorption in strongyloïds ~~stercoralis~~ infestation
Gut 1965 6 574 581

PITTMAN F.E.

Primary malabsorption following extreme attempts to lose weight.
Gut 1966 7 154 158.

PITTMAN F.E. et HOLUB D.A.

Sjögren syndrom and adult coeliac disease.
Gastro enterology 1965 48 869 876.

REID A. et BRUNSTER O.

Pathogenesis of small intestine changes in coeliac disease.
Arch. path. Chicago 1964 77 525 528.

ROY-CHOUDHURY D., COOKE W.T., TAN D.T., DANWELL J.G. et SMITS B.J.

Jejunal biopsy - Criteria and significance 54 références bibliographiques.
Scand. J. Gastro ent. 1966 1 57 74.

RUBIN C.E., BRANDBOG L.L., FLICK A.L., Mc DONALD W.C., PARKIN R.A., PARMENTIER C.H.

PHELPS P. SRIBHIBHADH S. et TRIER J.S.

Biopsy studies on the pathogenesis of coeliac sprue.
Intestinal biopsy - Ciba Foundation study Group.
Churchill. London p. 67 1962.

RUBIN C.E., BRANDBOG L.L., PHELPS P.C. et TAYLOR H.C.

Studies in coeliac disease. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in coeliac disease and idiopathic sprue.

Gastro enterology 1960 38 28.

RUBIN C.E., BRANDBOG L.L., PHELPS P.C., TAYLOR H.C., MURRAY C.V., STEMLER T., HOWRY C. et VOLWILER W.

Studies of coeliac disease. The apparent irreversibility of the proximal intestinal pathology in coeliac disease.

Gastro enterology 1960 38 517 535.

SALEM S.N., TRUELOVE S.C. et RICHARDS W.C.D.

Small intestinal and gastric changes in ulcerative colitis : a biopsy study
Brit. Med. 5 1 394 398.

.../...

SHINER M.

Problems in interpretation of intestinal mucosal biopsies.

J.A.M.A. 1964 188 45.

STANFIELD J.F., HUTT M.S.R. et TUNNICLIFFE R.

Intestinal biopsy in kwashiorkor

Lancet 1965 2 519 523.

THOMPSON M.W.

Heredity, maternal age, and birth order in the etiology of coeliac sprue.

Am. J. HUMAN Genet. 1951 3. 159

TOWNLEY R.R., CASS M.H. et ANDERSON C.M.

Small Intestinal mucosal patterns of coeliac disease and idiopathic steatorrhea seen in others situation.

Gut 1964 5 51 55.

VIII.- SENSIBILITE AU GLUTEN (III.G, 2 b) (1)

ANDERSON C.M., FRAZER A.C. - FRENCH J.M. - GERRARD I., SAMMONS H.E - and SHELLIE J.M.

Coeliac disease - Gastro intestinal studies and the effect of dietary wheat flour.

Lancet 1952 . 1. 836.

ANDERSON C.M. - and TOWNLEY R.R.W.

The effects of a gluten free diet on intestinal histology in coeliac disease

Intestinal biopsy (Ciba foundation S.G.) 1962. Churchill London p.39.

BENSON G.D. - KOWLESSAR D.D. and SLEISENGER, M.H.

Adult coeliac disease with emphasis upon response to the gluten free diet.

Medicine (Baltimore) 1964. 43 . 1-40.

DICKE W.K.

Investigation of the harmful effects of certain types of cereals on patients with coeliac disease

Thesis university of Utrecht - The Netherlands.

DICKE W.K., WEIJER M.A. - and VAN DE KAMER J.M.

Coeliac disease. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease.

Acta Paediat. Uppsala 1953 - 42 . 34.

FRAZER A.C. - FLETCHER R.F. - ROSS C.A.C. - SHAW B. - SAMMONS H.C. and SCHNEIDER R.

Gluten induced enteropathy - The effect of partially digested gluten.

Lancet 1959 - 2 - 252-255.

FRENCH J.M. - HAWKINS C.F. and SMITH N.

The effect of a wheat - gluten - free diet in adult idiopathic steatorrhea ; a study of 22 cases.

Quart. J. Med. 1957 . 26 . 481.

.../...

- GREEN P.A. - WOLLAEGER E.E. - SCUDAMORE H.H. and POWER M.H.
Non tropical sprue - Functional efficiency of small intestine after
prolonged use of gluten free diet.
J.A.M.A. - 1959 - 171 2157.
- HENDRIX T.R.
Changes in jejunal epithelium during treatment of coeliac disease with
gluten free diet.
Gastro enterology 1963. 46 . 203.
- KRAINICK H.C. and HOHN G.
Further investigations on the tonic effect of wheat flour in coeliac disease.
Effect of enzymatic by products of gliadin.
Helv. paediat. Acta - 1959 - 14 - 124-140.
- MAC DONALD W.C. - BRANSBORG L.L. - FLICK A.C. - TRIER J.S. and RUBIN C.E.
Studies of coeliac sprue. The response of the whole length of the small
bowel to a gluten free diet.
Gastro enterology 1964 47 . 573.
- PARKINS - R.A.
The metabolic activity of human small intestinal biopsies on health and
coeliac sprue - The effect of wheat gliadin
Gastro enterology 1966 - 51 . 345.
- PINK I.J. - and CREAMER B.
Response to a gluten free diet of patient with the coeliac syndrome.
Lancet 1967 11 300-304
- RUFFIN J.M. - KURTZ S.M. - BORLAN J.L. et RONFALL W.
Gluten free diet for non tropical sprue. Immediate and prolonged effects.
J.A.M.A. - 1964 . 188 42-44.
- SCHWARTZ M.K., SLEISENGER. M.H., PERT J.M., ROBERTS K.E., RANDALL H.T. and ALMY T.P.
The effect of a gluten free diet on fat, nitrogen, and mineral metabolism
in patients with sprue.
Gastro enterology 1957 . 32 . 232.
- SHAW D.A., FRAZER A.C., ROSS C.A.C. and SAMMONS H.G.
On digestion of wheat gluten in intestinal tract and its effects on toxicity
in coeliac disease.
p. 119 - 3° Congrès International de biochimie (Bruxelles)
Résumé des communications - Desoer - Liège.
- VAN DE KAMER F.H. - WEISERS H.A. and DICKE W.K.
Coeliac disease. An investigation into the infusions constituent of wheat in
connection with their action on patients with coeliac disease.
Acta paediat. Stockholm 1953 - 42 - 223-231.
- WEIJER H.A. - and VAN DE KAMER J.H.
Some biochemical investigations into the cause of wheat sensitivity in
coeliac disease.
Gastro enterology. 1960 - 38 . 587-591.

IX.- CORRELATIONS CLINIQUES - (IV. A.B.C.) (1)

ADLESBERG D., COLCHER H. et DRACHMAN S.R.

Studies on the effect of cortisone and pituitary A.C.T.H. in the sprue syndrom.

Gastro enterology 1951 19 674.

ALLEN G.E. et HADDEN D.R.

Congenital hypogammaglobulinaemia with steatorrhea in two adult brothers.

Brit. Med. J. 1964 2 486 490.

BADENOCH J. et CALLENDER S.T.

Iron metabolism in steatorrhea : the use of radioactive iron in studies of absorption and utilization.

Blood 1954 9 . 123.

BADENOCH J. et CALLENDER S.T.

Effect of corticosteroid and gluten free diet on absorption of iron in idiopathic steatorrhea and coeliac disease.

Lancet 1960 1 192.

BADENOCH J. EVANS J.R. et RICHARDS W.C.D.

The Stomach in hypochromic anoenia

Brit J. Haemat 1957 3 . 175.

BAINTON D.F. et FINCH C.A.

The diagnosis of iron deficiency anaemia

Amer J. Med. 1964 37 62.

CAMERON A.H., ASTLEY R., HALLOWELL M., RAWSON A.B., MILLER C.G., FRENCH J.M. et HUBBLE D.W.

Duodeno-jejunal biopsy in the investigation of Children with coeliac disease

Quart. J. Med. 1962 31 125.

CATTAN D., DEDRAY Ch., CRABBE P., SELIGMANN M., MARCHE Cl. et DANON F.

Duodéno-jéjunite infectieuse chronique avec atrophie villositaire subtotale et stéatorrhée réversible par antibiothérapie prolongée. Carence isolée en γ .A - Immunoglobuline sérique et salivaire.

63 références bibliographiques.

Bull. Soc. Med. Hôp. de Paris 1966.117 - 177-196.

CERF M.

Classification des malabsorptions d'origine intestinale.

Vis Médicale 1966. 47 743.

CHAPUY P., CHAPUY H.C., PANSU D., VIGNON G.

L'ostéomalacie au cours des atteintes intestinales primitives.

Rev. Med. Paris 1967 8 741.

COOKE W.T.

Adult coeliac disease and other disorders associated with steatorrhea

Brit. Med. J. 1958 2 261.

.../...

COOKE W.T., FONE D.J., COX E.V., MEYNAL M.J. et GADIE R.
Adult coeliac disease
Gut 1963 4 279 291.

COOKE W.T., PEENEY A.L.P. et HAWKINS C.F.
Symptoms, signs, and diagnostic features of idiopathic steatorrhea.
Quart. J. Med. 1953 22 . 59.

CRABBE P.A. et HEREMANS J.F.
Lack of gamma A immunoglobulin in serum of patients with steatorrhea.
Gut 1966 7 117 127.

CULVER P.J., BENSON J.A., STRAUSS E. et JONES C.M.
Some observations on the malabsorption syndrom, based on the use of absorptio
test and biopsy of the small intestine.
Gastro enterology 1959 36 . 459.

DEBRAY Ch. et CERF M.
Diagnostic clinique et biologique des malabsorptions d'origine intestinale.
Revue du Praticien 1965 15 537.

DEBRAY Ch., MARTIN E., MAGDELEINE M. et VIGNEAU M.
La biopsie de l'intestin grêle chez les gastrectomisés.
Arch. Mal. App. Dig. 1961 50 1196 1200.

DEBRAY Ch., RUBENS-DUVAL A., KAPLAN G., CERF M., MARCH C. et VILLIAUMEY J.
Ostéomalacie et entéropathie au gluten.
A paraître.

DHUMEAUX D., ERLINGER S., RAMBAUD J.L. et BERNIER J.J.
Etude clinique et biologique de l'atrophie diffuse de l'intestin grêle.
Sem. Hôp. 1967 n° 51 3.225 3.233.

FAHRLANDER H. et SEIGEL M.
Die Klinischen symptome der Gluten induzierten Enteropathie - 17 références
bibliographiques.
Gastro enterologia 1966 105 283 293.

GARDNER F.H. et STRASS E.W.
Disorders related to disturbed absorption of the small bowel.
Advances Internal Med. 1960 10 137.

GIBLETT E.R., COLEMAN D.M., PINZIO-BIRGLI G., DONOHUE D.M., MOTULSKY A.G. et
FINCH C.A.
Erythrokinetics : quantitative measurements of red cells production and
destruction in normal subjects and patients with anemia.
Blood 1956 11. 291.

GIRARD M. et BEL A.
La sprue nostras
Revue du Praticien 1965 15 577.

- GOUGH K.R., READ A.E., et NAISH J.M.
Intestinal reticulosis as a complication of idiopathic steatorrhea.
Gut. 1962 3 232.
- HAWKINS C.F. :
Idiopathic steatorrhea
Post grad. Med. 1961 17 761.
- HAHN P.F., BALE W.F., LAWRENCE E.O. et WHIPPLE G.H.
Radioactive iron and its metabolism in anemia. Its absorption transportation
and utilization.
J. Exp. Med. 1939 67 739.
- HINDLE W.
Clinical picture accompanying a flat small intestinal mucosa
Brit. Med. J. 1965 2 458.459.
- HUIZENGA K.A., WOLLAEGER E.F., GREEN P.A. et Mc. KENZIE B.F.
Serum globulin deficiencies in non tropical sprue, with report of two cases
of acquired agammaglobulinemia.
Amer. J. Path. 1964 31 572 580.
- JONES C.M.
Current concepts of the condition (non tropical sprue) with special reference
to the therapeutic effect of the corticosteroid.
Acta Med. Scand 1953 . 146 . 25.
- JOSKE R.A. et BENSON J.A.
A.B.O. blood groups and non tropical sprue
Gastro enterology 1958 34, 408, 409.
- KISSEL, P., RAUBER G., BARRUCAND D., MARCHAL C., LECLERE D.
Adéno carcinome du grêle dans l'évolution d'une maladie coeliaque de l'adulte
Arch. Mal. app. dig. 1965 54 945-951.
- KLOTZ H.P., BOUVRY M., ISRAEL L.L., LUMBROSO P. et RAVEROY P.
La tétanie chronique ou spasmophilie.
Actualité bio T.III 1956. Expansion scientifique française Paris.
- LEES F. et ROSENTHAL F.D.
Gastric mucosal lesion before and after traitement in Iron deficiency anaemia
Quart. J. Med. 1956 27 19.
- Mc. CARTHY C.F., FRASER I.D., EVANS K.T., READ A.E.
Lymphoreticular dysfunction in idiopathic steatorrhea (56 références biblio-
graphiques)
Gut. 1966 7 140-148.
- Mc. GUIGAN J.E. et VOLWILER W.
Coeliac sprue. Malabsorption of iron in the absence of steatorrhea.
Gastro enterology 1964 47 632.

- Mc PHERSON J. et SUMMERSKILL W.
An acute malabsorption syndrome with reversible mucosal atrophy.
Gastro enterology 1963 44 900-906.
- MIRAVET L. et HIOCO D.
Transfert du calcium intestinal chez l'homme dans les maladies déminéralisantes de l'os.
IIIème Symposium Européen des tissus calcifiés 1965 - Springer Verlag.
- MOSS A.D., WATERHOUSE C. et TERRY R.
Gluten sensitive enteropathy with osteomalacia but without steatorrhea
New Eng. J. Med. 1965 272 . 825.
- NAIMAN J.L., O SKI F.A., DIAMOND L.K., VAWTER G.F. et SCHWACHMAN H.
The gastro intestinal effect of iron deficiency anemia.
Pediatrics 1964 . 33 . 83.
- PANSU D., VIGNON G., CHAPUY M.C. et BERNARD J.
Les méthodes d'exploration de l'absorption intestinale du calcium.
Rev. Med. Paris 1967 8. 741.
- PELKONEN R., SIVRALA M. et VUOPIO P.
Inherited agammaglobulinemia with malabsorption and marked alterations in the gastro-intestinal mucosa
Acta med. Scand. 1963. 173 - 549 555.
- PLOTKIN G.R. et ISSELBACHER K.J.
Secondary disaccharidase deficiency in adult coeliac disease and other malabsorption states.
New Eng. J. Med. 1964 271 . 1033 . 1037.
- POLONOVSKI C.
Les syndromes coeliaques de l'enfant.
Revue du Praticien 1965. 15 . 575.
- RAWSON and ROSENTHAL F.A.
The mucosa of the stomach and small intestine in iron deficiency.
Lancet 1960. 1 . 730.
- RINALDO J.A. and CLUCKHANN R.F.
Maximal absorption capacity for xylose in non tropical sprue.
Gastro enterology 1964-47 . 248-250.
- ROSS. J.R., GIBB S.P., HOFFMAN D.E., CLERKIN E.P., DOTTER W.E., HURWITZ L.M.
Gluten enteropathy and skeletal disease.
J.A.M.A. 1966 . 196 . 270-274.
- ROSS J.R., GIBB S.P., HOFFMAN D.E., STEFANIK H.N., ALVAREZ S.Z.
Systemic manifestations of gluten enteropathy
Med. Clin. North. Amer. 1966 . 50 . 515

- RUBIN C.E.
Malabsorption : coeliac sprue
Am. Rev. Med. 1961 . 12 . 39-54.
- ROBIN C.E. and DOBBLINS W.O.
Peroral biopsy on the small intestine. A review of its diagnostic usefulness.
Gastro enterology 1965 . 49 . 576-689.
- SCOTT G.B. WILLIAMS M.J. et CLARK C.B.
Comparison of jejunal mucosa in post-gastrectomy states, idiopathic, Steatorrhea, and control using the dissecting microscope and conventional histological methods.
Gut. 1964 . 5 . 553-562.
- SHINER M.
Importance diagnostique de la biopsie par voie orale dans diverses formes de stéatorrhée.
Arch. Mal. App. Dig. 1961 . 50 . 1190-1191.
- SLEISENGER M.H.
Clinical and metabolic studies in non tropical sprue.
New Engl. J. Med. 1961 . 265 . 49-56.
- TAYLOR A.B., WOLLAEGER E.E., COMFORT M.W. and POWER M.H.
Effect of cortisone on non tropical sprue (idiopathic steatorrhea).
Gastro enterology 1952 - 20 . 203.
- THOMPSON G.R., LEWIS B., BOTH C.C.
Absorption of vitamine D₃ - 34 in control suspect and patient with intestinal malabsorption.
J. Clin. Invest. 1966 . 45 . 94-102.
- VACHON A., PALIARD P., ABRY M., et DARTHE J.
La biopsie du grêle dans les syndromes de malabsorption et les diarrhées chroniques de l'adulte.
Arch. F. des Mal. App. Dig. 1967 . 56 . 5-16.
- VILLIAUNEY J. et CERF M.
Les altérations osseuses secondaires à l'entéropathie au gluten.
Rev. Méd. (Paris) 1967 . 8 . 771.
- VINNIK J.E., KERN F.J., and STRUTHERS J.E.
Malabsorption and diarrhea of diabetes mellitus.
Gastro enterology 1962 - 43 - 507-520.
- VOLWILER W. and Mc. GUIGAN J.E.
Metabolic considerations in functions and disorders of the digestive tract.
Diseases of Metabolism. Ed. 5 W.B. - SANNDERS. Philadelphia 1964.

WANGEL A.C. and DELLER D.S.

Malabsorption syndrom associated with carcinoma of the branchus
Gut. 1965 . 6 - 73.

WILLIAMS M.J., SUTHERLAND D., CLARK M.

Lymphosarcoma of the small intestine with a malabsorption syndrom and
pneumatosis intestinalis.

Gastro enterology 1963 - 45 - 550/557.

- LA BIOPSIE DE LA MUQUEUSE JEJUNALE -

Etat normal et Atrophie de la muqueuse
Corrélation avec l'Absorption normale et pathologique

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	
HISTORIQUE	1
TECHNIQUE DE LA B.M.J.....	3
I.- <u>ETUDE DE LA BIOPSIE DE MUQUEUSE JEJUNALE NORMALE</u>	13
A. - LOUPE BINOCULAIRE	13
a) - Villosité digitiforme	
b) - Villosité "en feuilles"	
B. - MICROSCOPIE OPTIQUE	15
a) - plis circulaires	
b) - villosités	
c) - entérocytes	
d) - cellules à gobelet	
e) - cryptes	
f) - cellules de Kultschizky	
g) - cellules de Paneth	
h) - infiltrat leucocytaire : chorion	
C. - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE	21
1.- Entérocyte	
a) - microvillosités	
b) - membrane latérale	
. jonction étroite	
. jonction intermédiaire	
. desmosomes	
c) - surface basale	
d) - noyau	
e) - cytoplasme	
. bandelette terminale	
. mitochondrie	
. lysosomes	
. réticulum endoplasmique	
. Golgi	

2.- Cellules à gobelet	
3.- Cellules indifférenciées des cryptes	
4.- Cellules de Paneth	
5.- Cellules cryptiques	
6.- Chorion	
7.- Paroi intestinale	
D.- TURNOVER DE LA CELLULE EPITHELIALE	34
1.- Méthodes d'étude	
2.- Migration cellulaire et différenciation cellulaire.	
E.- ANALYSE HISTO-CHIMIQUE DE L'EPITHELIUM JEJUNAL NORMAL...	38
1.- Données histo-chimiques. Localisation des activités enzymatiques	
a) - estérase	
b) - A.T.Pase	
c) - Phosphatase acide	
d) - Phosphatase alcaline	
e) - succino deshydrogénase	
2.- Teneur cyto-chimique et enzymatique des diverses cellules de l'épithélium.	
a) - Entérocyte	
1.- Membranes	
2.- Lysosomes	
3.- Mitochondries	
4.- Golgi	
5.- Réticulum endoplasmique	
b) - Cellules cryptiques	
c) - Cellules à gobelet	
d) - Cellules de Paneth	
e) - Cellules de Kulitschizky	
II.- <u>RAPPEL DES PROCESSUS D'ABSORPTION</u>	46
A.- HYDRATES DE CARBONE	47
- rôle de la bordure en brosse	
- phosphorylation	
- spécificité d'absorption	
- dépendance ionique	
B.- ABSORPTION DES LIPIDES	50
- Observation dans le temps - Histologie	
- Hydrolyse - Resynthèse des Triglycérides	
- Phospholipides	
- Stérols alimentaires	
- Vitamine A.	

C.- ABSORPTION DES PROTEINES	55
- Acides aminés	
- Phénomènes compétitifs	
- Peptides	
- Sécrétion protéique	
. mucus	
. hormones	
. enzymes	
D.- ABSORPTION DE LA VITAMINE B.12	61
E.- ABSORPTION DE L'ACIDE FOLIQUE	62
F.- ABSORPTION DES VITAMINES HYDROSOLUBLES AUTRES	63
G.- ABSORPTION DE L'EAU ET DES ELECTROLYTES	63
1.- eau	
2.- sodium	
3.- potassium	
4.- calcium	
5.- magnesium	
6.- autres	
H.- ABSORPTION DU FER	65
- Théorie de Crosby	
- Le transport	
- CATTAN ; Rôle du Macrophage	
III.- <u>ATROPHIE DE LA MUQUEUSE JEJUNALE</u>	68
A.- LOUPE BINOCULAIRE	68
B.- MICROSCOPIE OPTIQUE	69
1.- Villosités	
2.- Epithélium	
3.- Cryptes de Lieberkühn	
4.- Cellules de Paneth	
5.- Chorion	
6.- Les 3 stades	
C.- MICROSCOPIE ELECTRONIQUE	72
D.- TURNOVER	74
- Rapport forme de la villosité - Turnover	
- Indice mitotique dans la sprue	
- Différenciation des cellules.	

E.- ANOMALIES HISTO-CHIMIQUES	76
1.- Les zones	
2.- Troubles des activités enzymatiques.	
. Estérase	
. ATPase - Lipides	
. Phosphatases acides	
. Phosphatases alcalines	
. Deshydrogénase succinique	
. Autres déficiences	
. Mucus	
F.- ETENDUE DES LESIONS	80
- Etendue	
- Corrélation entre la lésion muqueuse et les troubles de l'absorption.	
G.- SIGNIFICATION DES LESIONS - SPECIFICITE	82
1.- La découverte de ce syndrome anatomo-pathologique est-elle preuve d'une affection ?	
a) - Anomalies mineures : Stades I et II	
b) - Stade III	
2.- Problème de la sprue non tropicale	
a) - Etiologie : entéropathie au Gluten	
1. Mais certaines stéatorrhées primitives répondent mal au régime sans gluten.	
2. Certaines stéatorrhées secondaires y répondent.	
b) - Mode d'action du Gluten	
1. Le gluten	
2. Hypothèse	
a) Allergie	
b) Inhibition enzymatique	
c) Recherche d'un test d'inhibition	
d) Action toxique	
Facteur génétique	
3. Non spécificité de la sensibilité au gluten	
3.- Absence de la spécificité de la maladie coeliaque.	
Conclusion. Le terme de "Syndrome coeliaque" paraît plus adapté.	
IV. - CORRELATIONS CLINIQUES	91
A.- FORME TYPIQUE, Obs. n° 1	91
1.- Interrogatoire	
2.- lère hospitalisation	
3.- Intervention	
4.- Evolution post-opératoire	

5.- 2ème hospitalisation

6.- La biopsie

- . recherche d'une lésion associée
- . bilan de la malabsorption
- . régime sans gluten.

7.- Conclusion. 8 points

B.- FORMES DISSOCIEES

98

- Répartition et fréquence des signes

1.- Ostéomalacie

- a) - Obs. n° 2
- b) - Obs. n° 3
- c) - Troubles de l'absorption en cause
 - 1.- vitamine D
 - 2.- calcium
 - 3.- phosphore
 - 4.- protéines

2.- Formes anémiques

- a) - Anémie hypochrome hyposidérémique
Mécanisme : hypothèses
- b) - Troubles de l'absorption de la vit. B.12
Obs. n° 4
- c) - Atrophie au cours de la maladie de Biermer
Obs. n° 5

3.- Autres formes dissociées

Obs. n° 6

C.- SYNDROME COELIAQUE ASSOCIE A D'AUTRES ANOMALIES
(Diagnostic différentiel de la maladie coeliaque)

116

1.- Carence en γ -globuline (γ AG)

- a) - histoire clinique (Obs. n° 7)
- b) - études particulières pratiquées chez cette malade
 - 1. étude histologique des muqueuses
 - 2. étude des protéines sériques
 - 3. étude des protéines salivaires
 - 4. études immuno-histochimiques des muqueuses intestinale et rectale
 - 5. appréciation de la carence immunitaire
- c) - discussion du déficit en γ AG.
- d) - rapport de ce déficit avec le syndrome coeliaque
- e) - conclusion.

2.- Réticulopathies

- Généralités

a) Obs. n° 8

b) Obs. n° 9

3.- Les atrophies des stades 1 et 2, réactions de voisinage .

CONCLUSION

136

- - - - -

